

Institut für Neurowissenschaften und Medizin  
Nuklearchemie (INM-5)

# **Untersuchungen zur Darstellung trägerarm $^{73,75}\text{Se}$ -markierter Tracer für *in vivo* Untersuchungen**

*Andreas Helfer*





# **Untersuchungen zur Darstellung trägerarm $^{73,75}\text{Se}$ -markierter Tracer für *in vivo* Untersuchungen**

*Andreas Helfer*

Berichte des Forschungszentrums Jülich; 4374  
ISSN 0944-2952  
Institut für Neurowissenschaften und Medizin  
Nuklearchemie (INM-5)  
Jül-4374

D 38 (Diss., Köln, Univ., 2013)

Vollständig frei verfügbar im Internet auf dem Jülicher Open Access Server (JUWEL)  
unter <http://www.fz-juelich.de/zb/juwel>

Zu beziehen durch: Forschungszentrum Jülich GmbH · Zentralbibliothek, Verlag  
D-52425 Jülich · Bundesrepublik Deutschland  
☎ 02461 61-5220 · Telefax: 02461 61-6103 · e-mail: [zb-publikation@fz-juelich.de](mailto:zb-publikation@fz-juelich.de)

So eine Arbeit wird eigentlich nie fertig,  
man muß sie für fertig erklären,  
wenn man nach Zeit und Umständen  
das Möglichste getan hat.

*Johann Wolfgang von Goethe*



## Kurzzusammenfassung

Aufgrund wachsender Bedeutung der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) für die *in vivo* Bildgebung in der diagnostischen Medizin besteht großes Interesse an der Entwicklung neuer Markierungsmethoden mit dem Positronenemitter Selen-73. Als attraktive Anwendung wurden die trägerarme Darstellung des Analogtracers Sulindac Selenid und der selenhaltigen Verbindung Ebselen mit  $^{73,75}\text{Se}$  untersucht.

Zunächst wurde eine Markierungsstrategie für Sulindac Selenid mit einer geschützten Vorläuferverbindung entwickelt. Mit diesem Vorläufer sollte die inaktive Standardverbindung für eine chromatographische Identifizierung des trägerarmen Radioaktivprodukts erfolgen, welche sich auf diese Weise jedoch nicht darstellen ließ. Eine alternative Synthesemethode führte ebenfalls nicht zum gewünschten Produkt, so dass im Fall von Sulindac Selenid trotz der gelungenen Vorläufersynthese keine radioaktiven Markierungsversuche unternommen werden konnten.

Die Darstellung von Ebselen erfolgte über eine sequentielle Eintopfsynthese mit 46 % Ausbeute nach Literaturangaben. Eine Anpassung der Reaktionsparameter der makroskopischen Darstellung an eine Radiosynthese mit dem langlebigen  $^{75}\text{Se}$  führte weder unter trägerarmen Bedingungen noch nach Trägerzugabe zum gewünschten Produkt. Dieses ließ sich schließlich über eine Kupfer-katalysierte Eintopfsynthese zunächst in geträgerter Form darstellen. Die optimierten Reaktionsbedingungen ergaben hierbei  $[^{75}\text{Se}]\text{Ebselen}$  mit  $60 \pm 18$  % radiochemischer Ausbeute.

Ein trägerarmes Produkt konnte schließlich durch Zusatz des nicht-isotopen Trägers Schwefel zum Reaktionsgemisch synthetisiert werden. Nach Optimierung der Parameter wurde so trägerarmes  $[^{75}\text{Se}]\text{Ebselen}$  mit  $55 \pm 7$  % radiochemischer Ausbeute bei einer Gesamtreaktionszeit von 4 h erhalten. Zudem konnten die zusammen gebildeten Se- und S-Analogverbindungen mittels RHPL-Chromatographie voneinander getrennt werden. Die Übertragung dieser Reaktionsbedingungen auf Radiosynthesen mit dem Positronenstrahler  $^{73}\text{Se}$  ergab trägerarmes  $[^{73}\text{Se}]\text{Ebselen}$  mit  $22 \pm 1$  % radiochemischer Ausbeute als potentielltem Radiotracer für präklinische Evaluierungsstudien hinsichtlich einer Tracernutzung in der PET, und erste *in vitro* Gewebeverteilungsstudien wurden schon mittels Autoradiographie an Rattenhirnschnitten durchgeführt.



## Abstract

With the growing importance of positron emission tomography (PET) for *in vivo* imaging in diagnostic medicine there is great interest of developing new labelling methods for the positron emitter selenium-73. As attractive application an examination of a no-carrier-added (n.c.a.) preparation of the analogous tracer Sulindac Selenid and of the selenium containing compound Ebselen was examined with  $^{73,75}\text{Se}$ .

First of all a labelling strategy for Sulindac Selenid based on a protected precursor was developed. This precursor should further be transformed into the corresponding standard compound for chromatographic identification of the n.c.a. product. This, however, was not possible. An alternative synthesis method also did not result in a product. Thus, a radioactive labelling in case of Sulindac Selenid was not indicated in spite of a successful synthesis of a precursor.

The preparation of Ebselen was performed as earlier described by a sequential one-pot synthesis with a yield of 46 %. An adaption of the reaction parameters to a radiosynthesis with  $^{75}\text{Se}$  failed on the n.c.a. state and also after adding carrier to the reaction mixture. The desired product could, however, be prepared in a copper catalysed one-pot radiosynthesis for the first time under carrier-added conditions. Here, optimized conditions resulted in radiochemical yields of  $60 \pm 18$  %.

A no-carrier-added product could finally be achieved using sulphur as non-isotopic carrier in the reaction mixture. After optimisation of reaction parameters n.c.a. [ $^{75}\text{Se}$ ]Ebselen could be synthesized with radiochemical yields of  $55 \pm 7$  % within 4 h. Furthermore the desired product could be separated by RHPL-chromatography from its co-produced sulfur-analogue.

After transferring the conditions to radiosyntheses with the positron emitter  $^{73}\text{Se}$ , n.c.a. [ $^{73}\text{Se}$ ]Ebselen could be achieved with a radiochemical yield of  $22 \pm 1$  % and can now be used as a potential radiotracer in preclinical evaluation studies with respect to tracer application with PET. First *in vitro* distributions studies with slices of rat brain were already performed by autoradiography.

## Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Heinz H. Coenen für die äußerst interessante Themenstellung bedanken, da sie viele unterschiedliche Bereiche der Nuklear- und Radiochemie in sich vereinte und dafür, dass er mir die Möglichkeit gab, die darin erzielten Ergebnisse auf nationalen sowie internationalen Konferenzen zu präsentieren. Ebenfalls möchte ich mich für die gute Betreuung meiner Arbeit und die tollen Rahmenbedingungen in seinem Arbeitskreis bedanken.

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. Johannes Ermert, welcher als mein direkter Ansprechpartner über die gesamte Zeit ein ständiger Begleiter meiner Arbeit war. So hatte er nicht bloß ein offenes Ohr für ständig auftretende Probleme im Laboralltag, sondern ermunterte mich auch jedes Mal, falls anderweitig Gewitterwolken mein Gemüt trübten.

Den Herren Dr. Marcus Holschbach und Dr. Dirk Bier danke ich für die ungezählten Analysen meiner organischen Verbindungen. Des Weiteren bin ich Herrn Dr. Bier und Frau Anette Schulz für die Durchführung der *in vitro* Experimente zu großem Dank verpflichtet und freue mich, dass sie sich anschließend mehr als einmal ausgiebig Zeit nahmen, Diskussionen über die erzielten Ergebnisse mit mir zu führen.

Herrn Dr. Johnny Castillo-Meleán danke ich dafür, dass er zu beinahe jedem chemischen Problem eine passende Idee aus seinem magischen Zylinder ziehen konnte und mir so diverse Male mit Anregungen weiterhelfen konnte.

Einen besonderen Dank möchte ich ebenfalls an die Herrn Stefan Spellerberg und Swen Humpert aussprechen, da ich ohne sie wohl kaum jemals eine Radiosynthese hätte durchführen können:

Stefan, seinem Erfahrungsschatz und seiner Organisationskunst ist es zu verdanken, dass meine Arbeit auch in den schwierigsten Phasen stets voran getrieben wurde. Mit ihm wurden selbst diverse Nachtschichten zu einer vergnüglichen Angelegenheit.

Swen, mit dem mittlerweile auch privat sehr gut befreundet bin, stand immer hilfsbereit zur Stelle, wenn sein Typ verlangt wurde. Hierbei machte es keinen Unterschied, ob es sich dabei um ein chemisches oder ein kulinarisches Problem handelte.

Meinen ehemaligen Kollegen und nunmehr fertigen Doktoren Fabian Kügler und Jens Cardinale danke ich für die vielen hilfreichen Gespräche, welche nicht selten zur Lösung wissenschaftlicher Probleme führten.

Fabian, ein Begleiter seit unserem ersten Semester, möchte ich besonders für seine langjährige Freundschaft danken. Er eilte mir im Studium voraus, um mich ab meiner Diplomzeit schließlich wieder mit vielen hilfreichen Tipps unterstützen zu können.

Jens, Platznachbar und Laborkollege, half mir besonders in meiner Anfangszeit und hatte stets eine hilfreiche Hand im Laboralltag für mich übrig.

Daniel Holtz unterstützte mich bei meiner Laborarbeit zu einer Zeit, als ich jedes weitere Paar Hände gerne willkommen hieß. Dafür danke ich ihm sehr.

Des Weiteren möchte ich mich bei allen meinen jetzigen Mitdoktoranden für eine tolle gemeinsame Zeit mit ungezählten Montagsfahrten in die Uni Köln bedanken.

Der IT-Taskforce, bestehend aus Herrn Ingo Montag und Herrn Sebastian Becker danke ich dafür, dass sie immer schnell heraneilten, wenn die Technik ein Weiterarbeiten verhinderte.

Herrn Sascha Rehbein, Frau Silke Grafmüller, Frau Erika Wabbals und Frau Bettina Palm sowie Herrn Karl-Heinz Riedel danke ich für die vielen kleinen Labor-dinge, ohne die einiges erheblich komplizierter verlaufen wäre.

Unserer Zyklotroncrew, bestehend aus Herrn Klaus Adrian und Herrn Manfred Holzgreve bin ich für meine vielen tagelangen Bestrahlungen dankbar. Darüber hinaus danke ich allen Mitarbeitern des INM-5 für eine wirklich schöne Zeit im Forschungszentrum.

Abschließend möchte ich ein ganz großes Dankeschön an meine Familie, meine Freunde und im Besonderen an meine Freundin Justine richten. Sie waren immer für mich da und unterstützten mich in jeder Lebenslage, wobei ich es ihnen dabei sicher nicht immer leicht gemacht habe.

## Index

<b>1. Einleitung.....</b>	<b>1</b>
1.1. Anwendung von Radionukliden in den Lebenswissenschaften .....	1
1.2. Prinzip der Emissionstomographie .....	2
1.3. Diagnostisch relevante Positronenstrahler .....	5
1.4. Tracersubstanzen.....	8
1.5. Radiosynthesen mit trägerarmen Radionukliden.....	9
1.6. Selen .....	10
1.6.1. Anorganische Formen des Selen.....	12
1.6.2. Selen in der organischen Chemie .....	13
1.6.3. Biochemische Eigenschaften von Selen .....	14
1.7. Radioselen in der Nuklearmedizin .....	17
1.8. Radioselenverbindungen homologer Biomoleküle .....	20
1.8.1. Radiosynthesen mit geträgertem Selen-75.....	21
1.8.2. Radiosynthesen mit trägerarmem Radioselen .....	26
1.9. Selenhaltige Pharmaka .....	30
<b>2. Problemstellung.....</b>	<b>37</b>
<b>3. Ergebnisse und Diskussion .....</b>	<b>39</b>
3.1. Targetaufbereitung und Isolierung von trägerarmem Radioselen.....	39
3.2. Markierungsversuch von Sulindac Selenid.....	40
3.2.1. Synthese von Markierungsvorläufern für [ <sup>73,75</sup> Se]Sulindac Selenid.....	40
3.2.2. Synthese der authentischen Verbindung als Standard .....	45
3.3. Darstellung von [ <sup>73,75</sup> Se]Ebselen .....	54
3.3.1. Synthese der inaktiven Standards .....	55
3.3.2. Radiosynthesen von [ <sup>75</sup> Se]Ebselen .....	58
3.3.3. Trägerarme Radiosynthese von Ebselen mit dem Positronenstrahler Selen-73 .....	71
3.3.4. Autoradiographische <i>in vitro</i> Bestimmung der Verteilung von n.c.a. [ <sup>75</sup> Se]Ebselen im Rattenhirn.....	76

<b>4. Experimenteller Teil .....</b>	<b>79</b>
4.1. Verwendete Chemikalien und Geräte.....	79
4.2. Synthese der inaktiven Standards.....	80
4.3. Radiosynthesen.....	92
4.3.1. Produktion von n.c.a. Radioselen .....	92
4.3.3. Radiosynthese von c.a. [ <sup>73,75</sup> Se]Ebselen .....	95
4.3.4. Radiosynthese von n.c.a. [ <sup>73,75</sup> Se]Ebselen .....	96
 <b>5. Zusammenfassung .....</b>	 <b>99</b>
 <b>6. Literatur .....</b>	 <b>102</b>

## Abkürzungsverzeichnis

A	Aktivität der Strahlung [Bq]
$A_{m; s}$	molare (m) und spezifische (s) Aktivität
Bq	Bequerel (1 Bq = 1 Zerfall pro Sekunde [ $s^{-1}$ ])
BuLi	Butyllithium
c	Konzentration
C18	Octadecyl-Ketten an Festphasensilika-Partikeln
c.a.	geträgert (engl.: carrier-added)
c.f.	trägerfrei (engl.: carrier-free)
cLog $P$	berechneter logarithmischer Verteilungskoeffizient der Lipophilie
d	Tag
d	Duplet
d	Deuterium
dd	Duplet von Duplets
DC	Dünnschichtchromatographie
DCM	Dichlormethan
DEA	Diethylamin
DMF	N,N-Dimethylformamid
DMSO	Dimethylsulfoxid
$e^+$	Positron
$e^-$	Elektron
EC	Elektroneneinfang
EE	Ethylacetat
EOS	Reaktionsende
h	Stunde
HPLC	High-Performance Flüssigchromatographie
IT	Isomerenübergang
Log $P_{7,4}$	Oktanol-Wasser-Verteilungskoeffizient einer Verbindung bei pH = 7,4
m	Multiplett
$\mu$ Ah	Mikroamperestunde

---

MeCN	Acetonitril
min	Minute
mL	Milliliter
MeOH	Methanol
MeSeCN	Methylselenocyanat
MS	Massenspektroskopie
n	Neutron
N	Anzahl der Atome oder Moleküle
n.c.a.	trägerarm (engl.: no-carrier-added)
nM	nanomolar
NMR	Nuklearmagnetresonanz
OAc	Acetat
OMe	Methoxy
OTf	Triflat
OTs	Tosylat
p	Proton
PET	Positronenemissionstomographie
pH	negativer dekadischer Logarithmus der Protonenkonzentration in Lösung
Ph	Phenylgruppe
ppm	Parts per Million
RCA	radiochemische Ausbeute
RT	Raumtemperatur
s	Sekunde
SPECT	Einzelphotonenemissionscomputertomographie
t	Triplett
$T_{1/2}$	Halbwertszeit
TBDPS	<i>t</i> -Butyldiphenylsilyl
td	Triplet von Duplets
TFA	2,2,2-Trifluoressigsäure
THF	Tetrahydrofuran
TIPS	Triisopropylsilyl
TMS	Trimethylsilyl

## 1. Einleitung

### 1.1. Anwendung von Radionukliden in den Lebenswissenschaften

Die Idee, radioaktive Nuklide zur qualitativen und quantitativen Bestimmung eines Stoffes einzusetzen, wurde 1912 erstmals vom ungarischen Chemiker Georg von Hevesy und seinem Lehrer Fritz Paneth aufgegriffen<sup>[1]</sup>. Sie erkannten, dass sich die radioaktiven Zerfallsprodukte Radium-D und Thorium-B der entsprechenden natürlichen Zerfallsreihen nach Zugabe von Blei oder dessen Salzen im Anschluss weder chemisch noch physikalisch wieder abtrennen ließen. So war es möglich, die Löslichkeit von Bleisulfid und Bleiacetat durch Zugabe des radioaktiven Indikators mittels der ionisierenden Strahlung von Radium-D und Thorium-B, bei denen es sich um die radioaktiven Bleisotope  $^{210}\text{Pb}$  und  $^{212}\text{Pb}$  handelt, sehr genau zu bestimmen<sup>[2]</sup>. Im Folgenden setzte Hevesy radioaktive Nuklide als sogenannte Tracer bei der Bestimmung von Isotopenaustauschreaktionen, Diffusionsstudien und erstmals in den Lebenswissenschaften zur Lokalisation von Blei in verschiedenen Pflanzen ein<sup>[3]</sup>.

Zunächst waren die Untersuchungen mit Radioindikatoren auf natürliche Radionuklide beschränkt, zu denen im Laufe der Zeit künstlich erzeugte Nuklide hinzukamen<sup>[4]</sup>. Ab 1930, mit der Erfindung des Zyklotrons von E. O. Lawrence und nach der Inbetriebnahme des ersten Kernreaktors 1942, konnten schließlich radioaktive Isotope praktisch aller Elemente im erforderlichen Maße erzeugt werden. In Verbindung mit der Entwicklung sensitiverer Strahlungsdetektoren und dem Fortschritt im Bereich der Elektronik war die Grundlage für den ungeheuren Aufschwung der Nuklearmedizin geschaffen<sup>[4,5]</sup>. 1943 wurde die Arbeit von Georg von Hevesy, der wegen seiner Entwicklung des Tracerprinzips in den Lebenswissenschaften oftmals als „Vater der Nuklearmedizin“ betitelt wird, schließlich mit dem Nobelpreis in Chemie für seine Arbeiten über die Anwendung von Tracern als Indikatoren bei der Erforschung chemischer Prozesse gewürdigt<sup>[6]</sup>.

Medizinisch interessante Radioisotope werden nach ihren Zerfallseigenschaften als diagnostische oder therapeutische Radionuklide klassifiziert<sup>[7]</sup>. Diagnostische Radionuklide sollten eine kurze physikalische Halbwertszeit zwischen einigen Sekunden



und wenigen Stunden besitzen. Des Weiteren sollten sie durch Isomerenübergang (IT), Elektroneneinfang (EC) oder  $\beta^+$ -Emission zerfallen und eine möglichst hohe spezifische Aktivität besitzen<sup>[5]</sup>. Im Gegensatz dazu sollten therapeutische Radionuklide etwas längere Halbwertszeiten zwischen 6 Stunden und 7 Tagen besitzen. Ihre korpuskuläre Strahlung sollte einen möglichst hohen linearen Energietransfer (LET) und eine kurze Reichweite im Gewebe besitzen, damit die Strahlendosis des Patienten möglichst klein gehalten wird<sup>[8]</sup>. Neben den genannten *in vivo* Anwendungen werden Radiotracer bei *in vitro* Studien wie Radioimmunoassays oder Autoradiographie, z.B. im Rahmen der Entwicklung neuer Arzneimittel, eingesetzt<sup>[9]</sup>, so dass sie heute eine wichtige Rolle in den Lebenswissenschaften einnehmen.

## 1.2. Prinzip der Emissionstomographie

Der radioaktive Zerfall eines Atomkerns bietet unter bestimmten Voraussetzungen die Möglichkeit, biochemische und physiologische Prozesse im menschlichen Körper von außen zu erfassen. Die kritische Einschränkung bei der Nuklid Auswahl ist hierbei, dass die Strahlenbelastung des zu untersuchenden Patienten so gering wie möglich zu halten ist. Demnach sollten die in der Emissionstomographie, also der Einzelphotonen-Emissionstomographie (SPECT) und der Positronen-Emissionstomographie (PET) eingesetzten Nuklide, einige spezielle Eigenschaften aufweisen<sup>[9]</sup>. So kommen bei SPECT-Untersuchungen Nuklide zum Einsatz, welche mittels Isomerenübergang oder Elektroneneinfang zerfallen und möglichst nur ein Photon zwischen 70 und 250 keV aussenden<sup>[7,9]</sup>.

SPECT ist aufgrund der guten Verfügbarkeit der Radionuklide, der Gerätekosten und des geringeren Aufwands bei der Anwendung die weiter verbreitete Diagnosemethode<sup>[7]</sup>. Der Erfolg der Nuklearmedizin und im Speziellen von SPECT ist eng an das Radionuklid  $^{99m}\text{Tc}$  gekoppelt<sup>[10]</sup>. Es zerfällt mit einer Halbwertszeit von 6 h zu 89 % durch Isomerenübergang zu  $^{99}\text{Tc}$  unter Aussendung eines einzelnen Photons von 141 keV. Zudem ist das Radionuklid über das Generatorsystem  $^{99}\text{Mo} \rightarrow ^{99m}\text{Tc}$  zugänglich<sup>[11]</sup>, was es unabhängig von Produktionsstätten macht. Des Weiteren lässt es sich aufgrund seiner reichhaltigen Komplexchemie leicht in zahlreiche Verbindungen stabil einbauen<sup>[9]</sup>. Neben  $^{99m}\text{Tc}$  werden andere Photonenemitter wie beispiels-

weise  $^{123}\text{I}$  oder  $^{201}\text{Tl}$  bei SPECT eingesetzt<sup>[5]</sup>. Häufig verwendete Photonenemitter für die SPECT sind in Tabelle 1 aufgelistet.

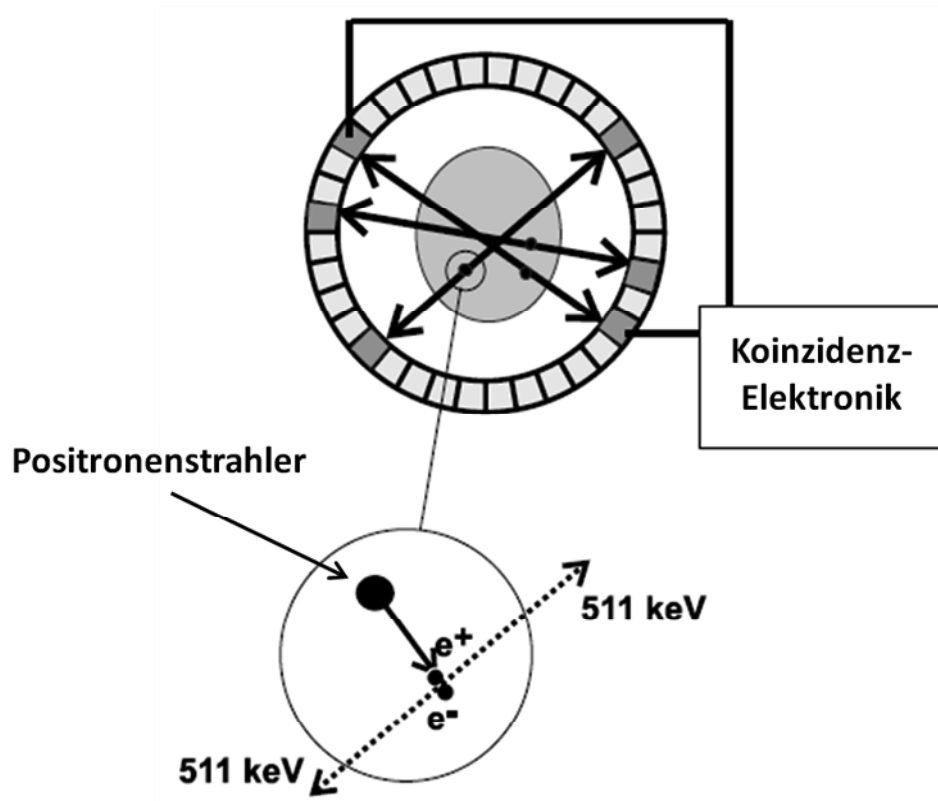
**Tabelle 1:** Zerfalls- und Produktionsdaten häufig verwendeter Photonenemitter für SPECT<sup>[nach 7]</sup>.

Radio-nuklid	$T_{1/2}$	Zerfallsart (%)	Haupt $\gamma$ -Linien Energie in keV: Intensität in (%)	Produktionsdaten		
				Kernreaktion	Energiebereich [MeV]	Ausbeute [MBq/ $\mu\text{Ah}$ ]
$^{67}\text{Ga}$	3,26 d	EC (100)	93 (37) 185 (20)	$^{68}\text{Zn} (p,2n)$	26 $\rightarrow$ 18	185
$^{99}\text{Mo}$	2,75 d	$\beta^-$ (100)	181 (6)	$^{235}\text{U} (n,f)$		a)
$\downarrow$			740 (12)	$^{98}\text{Mo} (n,\gamma)$	$\sigma = 0,14 \text{ b}$	b)
$^{99\text{m}}\text{Tc}$	6,0 h	IT (100)	141 (87)			
$^{111}\text{In}$	2,8 d	EC (100)	173 (91) 247 (94)	$^{112}\text{Cd} (p,2n)$	25 $\rightarrow$ 18	166
$^{123}\text{I}$	13,2 h	EC (100)	159 (83)	$^{123}\text{Te} (p,n)$	14,5 $\rightarrow$ 10	137
				$^{124}\text{Xe} (p,x) ^{123}\text{Xe}^{\text{c)}$	29 $\rightarrow$ 23	414 <sup>d)</sup>
				$^{127}\text{I} (p,5n) ^{123}\text{Xe}^{\text{c)}$	65 $\rightarrow$ 45	777 <sup>d)</sup>
$^{201}\text{Tl}$	3,06 d	EC (100)	69 – 82 (Röntgenlinien) 166 (10,2)	$^{203}\text{Tl} (p,3n) ^{201}\text{Pb}^{\text{e)}$	28 $\rightarrow$ 20	18 <sup>f)</sup>

a) TBq-Mengen dieses Radionuklids werden in Zentren mit etablierter Technologie routinemäßig erzeugt.  
b) Diese Methode findet Anwendung in weniger entwickelten Zentren.  
c)  $^{123}\text{Xe}$  zerfällt zu 87 % durch EC und 13 % durch  $\beta^+$ -Emission zu  $^{123}\text{I}$ .  
d) Ausbeute von  $^{123}\text{I}$  nach einem siebenstündigen Zerfall von  $^{123}\text{Xe}$ .  
e)  $^{201}\text{Pb}$  zerfällt zu 100 % durch EC und bildet  $^{201}\text{Tl}$ .  
f) Ausbeute von  $^{201}\text{Tl}$  nach der optimalen Zerfallszeit von 32 h.

Bei PET-Studien werden kurzlebige Positronenstrahler eingesetzt, deren unter einem Winkel von  $180^\circ$  emittierte Annihilationsstrahlung mittels Koinzidenzmessung in einem kurzen Zeitfenster von etwa 12 ns detektiert wird. Der zugehörige PET-Scanner besteht aus vielen, ringförmig angeordneten Detektorpaaren, welche jeweils

über eine Koinzidenzelektronik miteinander verbunden sind (Abb. 1). Die Ausbeute eines entstehenden Koinzidenzzweiges ist tiefenunabhängig, weil Streu- und Absorptionsverluste aufgrund der vollständigen Durchdringung des Objekts mit unabhängigen Messungen exakt bestimmt und korrigiert werden können. Somit erlaubt PET die absolute quantitative Messung der Aktivitätskonzentration im Körper<sup>[14]</sup>. Eine Kombination mit den Bildkonstruktionsverfahren der Computer-Tomographie erlaubt es zusätzlich, die regionale Verteilung des Gewebes räumlich darzustellen. In Verbindung mit guten theoretischen Modellen, welche die ablaufenden biochemischen Prozesse des zu untersuchenden Systems beschreiben, gibt PET einen quantitativen Aufschluss über Tracerkinetik, was sie der SPECT überlegen macht<sup>[12]</sup>.



**Abb. 1:** Prinzip der Koinzidenzmessung in einem Detektorring, bei dem zwei gegenüberliegende Detektoren über eine Koinzidenzelektronik verbunden sind. Der vergrößerte Bereich zeigt den Zerfall eines Positronenstrahlers und die Emission zweier 511 keV Photonen, nachdem das Positron mit einem Elektron der umgebenden Materie ein Positronium gebildet hat, welches annihiliert<sup>[nach 10]</sup>.

Im Gegensatz zu SPECT galten PET-Untersuchungen oftmals als zu kostenintensiv, um im klinischen Alltag routinemäßig eingesetzt werden zu können. Die Änderung dieser Situation wird deutlich durch die weltweit rasante Zunahme von mehreren Dutzend PET-Scannern im Jahr 1990 auf mehr als 300 im Jahr 2000<sup>[10]</sup>. In Europa verdoppelte sich die Anzahl der installierten PET-Geräte im Zeitraum zwischen 2005 und 2010, so dass dort zu diesem Zeitpunkt bereits mehr als 600 PET/CT-Geräte vorhanden waren<sup>[13]</sup>.

Für die PET-Methode werden Tracer, die man im Körper des Patienten verfolgen möchte, mittels eines Positronenstrahlers markiert<sup>[12]</sup>. Die Reichweite der Positronen wird dabei von der Zerfallsenergie des radioaktiven Nuklids und von der Dichte des abbremsenden Gewebes bestimmt<sup>[14]</sup>. Nach einer kurzen Wegstrecke zwischen Null bis hin zu einigen Millimetern gibt das Positron seine kinetische Energie über elastische Stöße ab, so dass es mit den Elektronen der umgebenden Materie interagieren kann. Als Resultat annihilieren beide Partikel unter Aussendung zweier Photonen der Energie 511 keV. Eine zusätzliche Kollimation der einfallenden Photonen ist aufgrund der Koinzidenzmessung nicht erforderlich und lässt weiterhin dreidimensionale Aufnahmen des zu untersuchenden Körpers zu, was die PET bis zu einhundert Mal sensitiver gegenüber SPECT macht<sup>[10]</sup>.

### 1.3. Diagnostisch relevante Positronenstrahler

Der erste Schritt einer Markierungsstrategie nach der Wahl eines passenden Tracermoleküls ist die Wahl eines geeigneten Radionuklids, welches für die beabsichtigte Markierungssynthese, das PET-Untersuchungsprotokoll und den betrachteten physiologischen Prozess kompatibel sein muss. Seine Verfügbarkeit, die produzierbare Gesamtaktivität und Reinheit sind, wie gegebenenfalls eine möglichst hohe spezifische Aktivität, limitierende Auswahlkriterien. Daher ist die Zahl der für PET verwendbaren positronenemittierenden Nuklide sehr begrenzt. Die wichtigsten PET-Nuklide sind zusammen mit ihren Zerfallseigenschaften in Tabelle 2 aufgelistet<sup>[15]</sup>.

**Tabelle 2:** Radionuklide für PET und ihre Zerfallseigenschaften<sup>[nach 15]</sup>.

Isotope	Halbwertszeit	Zerfallsart (%)	E <sub>β<sup>+</sup></sub> max (keV)
<i>organische</i>			
C-11	20,4 min	β <sup>+</sup> (99,8) EC (0,2)	960
N-13	10 min	β <sup>+</sup> (100)	1190
O-15	2,05 min	β <sup>+</sup> (99,9) EC (0,1)	1720
P-30	2,5 min	β <sup>+</sup> (99,8)	3250
<i>analoge</i>			
F-18 (für H)	109,6 min	β <sup>+</sup> (97) EC (3)	635
Br-75 (für H, CH <sub>3</sub> )	98 min	β <sup>+</sup> (75,5) EC (24,5)	1740
Br-76	16,1 h	β <sup>+</sup> (57) EC (43)	3900
Se-73 (für S)	7,1 h	β <sup>+</sup> (65) EC (35)	1320
I-124 (für CH <sub>3</sub> , C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> )	4,15 d	β <sup>+</sup> (25) EC (75)	2140
<i>metallische</i>			
K-38	7,6 min	β <sup>+</sup> (100)	2680
Cu-62 (Zn-62 Generator)	9,7 min (9,1 h)	β <sup>+</sup> (98) EC (2)	2930
Cu-64	12,7 h	β <sup>+</sup> (18) EC (46) β <sup>-</sup> (36)	660
Ga-68 (Ge-68 Generator)	68 min (288 d)	β <sup>+</sup> (90) EC (10)	1900
Rb-82 (Sr-82 Generator)	1,3 min (25,5 d)	β <sup>+</sup> (96) EC (4)	3350
Y-86	14,7 h	β <sup>+</sup> (34) EC (66)	1300
Tc-94	4,9 h	β <sup>+</sup> (11) EC (89)	820

Die Möglichkeit, Positronenstrahler von in der Biosphäre häufig vorkommenden Elementen, wie Kohlenstoff-11 ( $T_{1/2} = 20$  min), Stickstoff-13 ( $T_{1/2} = 10$  min) und Sauerstoff-15 ( $T_{1/2} = 2$  min), generieren zu können, stellt insbesondere für die Herstellung organischer Biomoleküle und Pharmaka einen unschätzbaren Vorteil gegenüber anderen Nukliden dar. Jedoch sind sie extrem kurzlebig, was die chemischen Synthesemethoden und die diagnostischen Verwendungsmöglichkeiten einschränkt. Hier bieten die aufgelisteten Halogenisotope, sowie Selen-73, eine Alternative, da sie oft als Ersatz von Wasserstoff, Methyl- oder Hydroxygruppen bzw. an Stelle von Schwefel zur Markierung von Analogtracern eingesetzt werden können<sup>[15]</sup>.

Aufgrund seiner besonders geeigneten physikalischen und chemischen Eigenschaften, hat sich Fluor-18 zum wichtigsten aller verwendeten PET-Nuklide entwickelt<sup>[16,17]</sup>. Es lässt sich in guten Ausbeuten an kleinen Zyklotronen produzieren und besitzt neben Kupfer-64 mit 635 keV die niedrigste  $\beta^+$ -Energie aller gebräuchlichen PET-Isotope, was eine gute räumliche Auflösung des PET-Bildes und eine relativ kleine Strahlenbelastung des Patienten ermöglicht. Bei einer Halbwertszeit von 109,7 min sind mehrstufige Aufbausynthesen und die Untersuchung langsamer physiologischer Prozesse realisierbar. Zudem ist die Halbwertszeit lang genug, um  $^{18}\text{F}$ -markierte Radiopharmaka an Zielorte ohne Zyklotronzugang zu versenden<sup>[17]</sup>. Besonders das Zugpferd von PET, die 2- $^{18}\text{F}$ Fluor-2-deoxy-*D*-glucose, im Allgemeinen als FDG bekannt, hat zur weiten Verbreitung des Isotops beigetragen. Das Radiopharmakon lässt sich einfach über eine aliphatische Substitution mit  $^{18}\text{F}$ Fluorid<sup>[18]</sup> in automatisierten Syntheseeinheiten im Curiemaßstab darstellen und bietet eine breite Anwendungspalette, so dass es sich im klinischen Alltag etablieren konnte<sup>[19]</sup>.

Die metallischen Positronenstrahler bilden eine weitere Gruppe von PET-Nukliden. Wie beim metallischen SPECT-Nuklid  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  lassen sich einige von ihnen mittels eines Radionuklid-Generatorsystems gewinnen und sind somit an Orten ohne nahegelegenes Zyklotron zugänglich<sup>[20]</sup>. Sie werden vorwiegend als Perfusionstracer verwendet, wie beispielsweise Kalium-38 und Rubidium-82 als Kationen am Myokard. Zudem bieten positronenemittierende Nuklide etablierter SPECT-Isotope, wie Iod-122 und -124 sowie Technetium-94, oder Therapienukliden, wie Yttrium-86, die Möglichkeit zur Quantifizierung von SPECT-Tracern bzw. der Therapiedosis<sup>[15]</sup>. Metallorganische Komplexverbindungen werden mit der zunehmenden Etablierung des Generatorknuklids Gallium-68 immer häufiger verwendet und finden eine breite Palet-

te bei potentiell markierbaren Biomolekülen<sup>[21]</sup>. Eine Auswahl metallischer PET-Generatorknuklide ist in Tabelle 3 aufgelistet.

**Tabelle 3:** Ausgewählte Radionuklid-Generatorsysteme für die Bereitstellung metallischer PET-Radionuklide<sup>[20,22]</sup>.

PET-Nuklid	Generator		Halbwertszeit Mutternuklid	Halbwertszeit Tochternuklid	Anteil Positronenzerfall (%)
	Mutter	Tochter			
<sup>44</sup> Sc	<sup>44</sup> Ti	<sup>44</sup> Sc	47 a	3,93 h	95
<sup>52m</sup> Mn	<sup>52</sup> Fe	<sup>52m</sup> Mn	8,28 h	21,1 min	97
<sup>62</sup> Cu	<sup>62</sup> Zn	<sup>62</sup> Cu	9,26 h	9,74 min	97
<sup>68</sup> Ga	<sup>68</sup> Ge	<sup>68</sup> Ga	271 d	1,14 h	89
<sup>72</sup> As	<sup>72</sup> Se	<sup>72</sup> As	8,4 d	26 h	77
<sup>82</sup> Rb	<sup>82</sup> Sr	<sup>82</sup> Rb	25,6 d	1,27 min	95
<sup>110</sup> In	<sup>110</sup> Sn	<sup>110</sup> In	4,11 h	1,15 h	62
<sup>118</sup> Sb	<sup>118</sup> Te	<sup>118</sup> Sb	6,00 d	3,6 min	74

#### 1.4. Tracersubstanzen

Im Gegensatz zu radiologischen bzw. morphologischen Untersuchungsmethoden, erfassen nuklearmedizinische Bildgebungsverfahren die Funktionalität des Organismus durch *in vivo* Studien mittels Emissionsmessungen. Dabei wird eine radioaktiv markierte Verbindung in möglichst geringen Mengen (Tracer) in den Körper appliziert und mittels der emittierten Strahlung, durch vorherige Kopplung eines Radionuklids mit dem Trägermolekül von außen verfolgt<sup>[23]</sup>. Die Entwicklung solcher Tracer orientiert sich an physiologischen Prozessen wie der Biochemie von Neurotransmittern, Enzymfunktionen, Metabolismus, Perfusion oder Immunreaktionen. Für die Untersuchung solcher Prozesse werden beispielsweise Biomoleküle wie Zucker, Amino- oder Fettsäuren, falls möglich authentisch, radioaktiv markiert.

Im Folgenden sollen anhand einiger Beispiele die vielseitigen Einsatzgebiete bereits etablierter PET-Tracer veranschaulicht werden. So dienen einfache Moleküle wie [<sup>13</sup>N]NH<sub>3</sub>, [<sup>15</sup>O]H<sub>2</sub>O oder [<sup>15</sup>O]Butanol als Perfusionstracer<sup>[5]</sup>. Proteinsynthesera-

ten lassen sich mit radioaktiv markierten Aminosäuren wie [methyl- $^{11}\text{C}$ ]Methionin oder L-2-[ $^{18}\text{F}$ ]Fluortyrosin messen<sup>[24]</sup>. 6-[ $^{18}\text{F}$ ]Fluor-L-DOPA, ein  $^{18}\text{F}$ -markierter Analog-tracer der Aminosäure L-DOPA erlaubt die Untersuchung des dopaminergen Systems<sup>[25]</sup> und kann somit zur Erforschung neurodegenerativer Erkrankungen, insbesondere dem Parkinson-Syndrom, eingesetzt werden. In der Neurologie finden sich vielseitige Anwendungsmöglichkeiten. Hier liefern markierte Rezeptorliganden, welche auf entwickelten Pharmaka beruhen, wie beispielsweise [ $^{11}\text{C}$ ]Racloprid<sup>[26]</sup> oder [ $^{11}\text{C}$ ]Flumazenil<sup>[27]</sup> Erkenntnisse über neuronale Krankheiten wie Schizophrenie oder Epilepsie. Neben den gerade genannten existiert eine große Palette weiterer Radiotracer, welche pharmakologische und physiologische Funktionen anzeigen<sup>[28]</sup>, auf welche jedoch im Rahmen dieser Arbeit nicht weiter eingegangen werden kann.

### 1.5. Radiosynthesen mit trägerarmen Radionukliden

Häufig unterscheiden sich organische Radiosynthesen in ihrem Verhalten von Reaktionen der herkömmlichen organischen Chemie. Die Ursache liegt in den zugrundeliegenden Stoffmengenverhältnissen von radioaktivem zu inaktivem Material. Nichtradioaktive Isotope eines Radionuklids werden als Träger (engl.: carrier) bezeichnet. In Abhängigkeit des Trägergehalts lassen sich Radiosynthesen in drei Klassen aufteilen, welche als trägerfrei (carrier-free, oder c.f.), trägerarm (no-carrier-added, oder n.c.a.) und geträgert (carrier-added, oder c.a.) bezeichnet werden. In vielen Bereichen der Nuklearmedizin werden trägerfreie Synthesen angestrebt. Diese lassen sich jedoch nur mit reinen Radioelementen wie Technetium erzielen. Reaktionen von Radioisotopen natürlich vorkommender Elemente ohne aktive Trägerzugabe werden daher als trägerarm bezeichnet, da es aus der Umgebung unvermeidlich zu Kontaminationen mit stabilen Isotopen kommt. Das Verhältnis von aktiven zu stabilen Isotopen wird durch die spezifische Aktivität ( $A_s$ ) oder die molare Aktivität ( $A_m$ ) ausgedrückt<sup>[29]</sup>.

$$A_s = \frac{A}{m} \left[ \frac{\text{Bq}}{\text{kg}} \right]. \quad (1.1)$$



$$A_m = \frac{A}{n} \left[ \frac{Bq}{mol} \right]. \quad (1.2)$$

Im Fall einer geträgerten Reaktion ist die spezifische bzw. molare Aktivität gering, da der Anteil aktiver Kerne bezogen auf alle Atome desselben Elements verschwindend gering ist. Ihr chemisches Verhalten ist häufig jedoch vergleichbar mit dem von Inaktivsynthesen. Der Einsatz nichtisotoper Träger, also von Stoffen, die ein fast identisches chemisches Verhalten aufweisen, führt oftmals zu einer besseren Handhabung der Radiosynthese ohne die spezifische Aktivität zu verringern. Hierbei sollte sich das analoge Produkt jedoch im Aufreinigungsschritt vom erhaltenen Radiotracer abtrennen lassen, da es meistens vergleichbare physiologische Eigenschaften wie dieser besitzt.

Während im makroskopischen Bereich höhere kinetische Ordnungen überwiegen, trifft für den n.c.a. Bereich eine Reaktionskinetik pseudo-erster Ordnung zu. In Zusammenhang mit der Anforderung an gute spezifische Aktivitäten und unter Beachtung der Halbwertszeit des jeweiligen Radionuklids, muss dies bei der Entwicklung neuer Synthesestrategien mit einfließen.

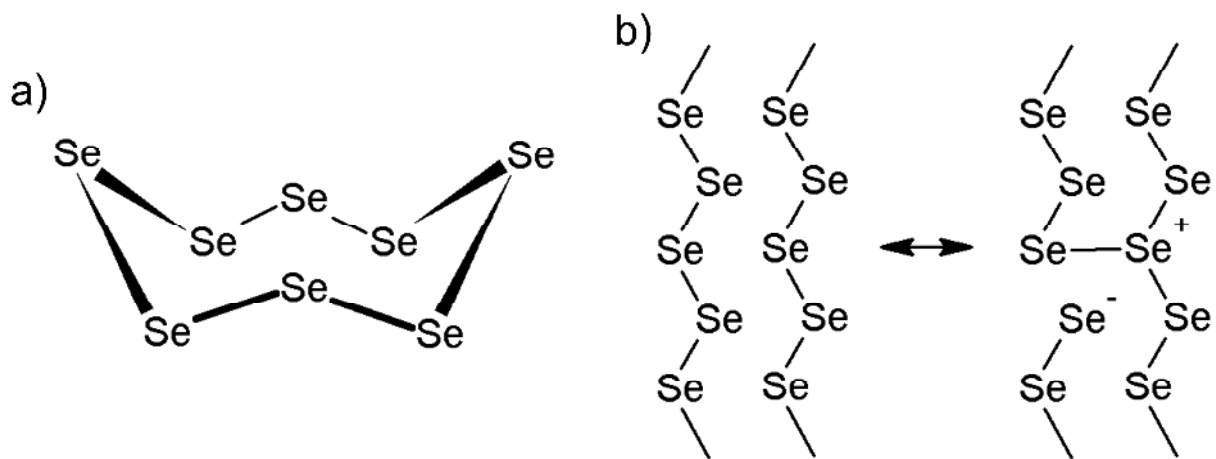
## 1.6. Selen

Selen wurde im Jahr 1818 vom schwedischen Chemiker J. J. Berzelius in roten Ablagerungen des Bleikammerschlamms einer Schwefelsäurefabrik entdeckt, die augenscheinlich zu Erkrankungen der dortigen Arbeiter führten<sup>[30]</sup>. Benannt wurde das Element nach dem ihm chemisch sehr ähnlichen, 35 Jahre zuvor entdeckten Tellur (von tellus (lat.) = Erde) nach dem Mond (von selene (gri.) = Mond)<sup>[31]</sup>.

Selen kommt in der Natur um vier Größenordnungen seltener als Schwefel vor und findet sich spurenweise, meist gemeinsam mit Tellur, in Form von Seleniden als häufiger Begleiter schwefelhaltiger Kupfer-, Blei-, Zink-, Silber- und Golderze wieder. Zudem ist es Bestandteil einiger seltener Mineralien wie Clausthalit und Naumannit<sup>[32]</sup>. Es reichert sich beim Abrösten sulfidischer Erze im „Flugstaub“ als  $\text{SeO}_2$  an, welches im Gegensatz zu  $\text{SO}_2$  ein Feststoff ist. Elementar konnte Selen beim veralteten Bleikammerverfahren zur Schwefelsäureproduktion gefunden werden, wo das  $\text{SeO}_2$

vom  $\text{SO}_2$  der Röstgase zu elementarem Selen reduziert wurde. Schließlich sammelt es sich bei der elektrolytischen Kupferraffination im Anodenschlamm an<sup>[33]</sup>. Selen besitzt sechs natürlich vorkommende Isotope:  $^{74}\text{Se}$  (0,89 %),  $^{76}\text{Se}$  (9,36 %),  $^{77}\text{Se}$  (7,63 %),  $^{78}\text{Se}$  (23,78 %),  $^{80}\text{Se}$  (49,61 %),  $^{82}\text{Se}$  (8,73 %;  $\beta^-$ -Strahler,  $T_{1/2} = 1,0 \times 10^{19} \text{ a}$ )<sup>[33]</sup>, die im Massenspektrum die selentypische Isotopenverteilung aufzeigen. Mit einem Kernspin von  $\frac{1}{2}$  eignet sich das Isotop  $^{77}\text{Se}$  für die Analytik selenhaltiger Verbindungen mittels NMR.

Selen kommt elementar in sechs Modifikationen vor. Vom roten kristallinen Selen existieren drei monokline Modifikationen, welche sich in  $\text{CS}_2$  rötlich lösen. Analog zu  $\text{S}_8$ -Ringen sind diese aus  $\text{Se}_8$ -Ringen aufgebaut, wobei die Selenatome durch Einfachbindungen verbunden sind (Abb. 2a). Thermodynamisch stabiler ist das metallische graue Selen, welches sich bei einer Temperatur von  $100^\circ\text{C}$  aus dem roten Selen bildet. Es ist ein Halbleiter, dessen Leitfähigkeit durch Licht verstärkt wird. Graues Selen besteht aus spiraligen Se-Ketten (Abb. 2b). Im amorphen roten Selen liegen diese Ketten etwas deformiert vor. Die handelsübliche Form des Selens ist das schwarze glasartige Selen. Dies enthält unregelmäßig große Ringe von bis zu 1000 Atomen. Es entsteht bei der raschen Abkühlung einer Selenschmelze<sup>[34]</sup>.



**Abb. 2:** a) Aufbau des durch Einfachbindungen aneinander gebundenen  $\text{Se}_8$ -Rings von rotem Selen<sup>[34]</sup>.  
b) Struktur des grauen Selens<sup>[34]</sup>.

Bei der technischen Gewinnung des Selens dienen die vom restlichen Kupfer abgetrennten Anodenschlämme der Kupfer-Raffinationselektrolyse. Das Selen, wel-

ches hierbei als wasserunlösliche in Form von Metallseleniden ( $\text{Cu}_2\text{Se}$ ,  $\text{Ag}_2\text{Se}$  und  $\text{Au}_2\text{Se}$ ) vorliegt, wird bei  $500\text{ }^\circ\text{C}$  durch  $\text{NaNO}_3$  oder Luftsauerstoff in Anwesenheit von Natriumcarbonat zu wasserlöslichem Natriumselenit ( $\text{Na}_2\text{SeO}_3$ ) oxidiert. Nach Ausfällung der analogen Tellurverbindung durch Zugabe von Schwefelsäure als  $\text{TeO}_2$  wird die Selenige Säure mittels Schwefeldioxid in wässriger Lösung zu elementarem Selen reduziert, welches in der Kälte als roter und in der Hitze als schwarzer Niederschlag ausfällt. Eine Feinreinigung erfolgt schließlich durch Destillation im Vakuum<sup>[33]</sup>.

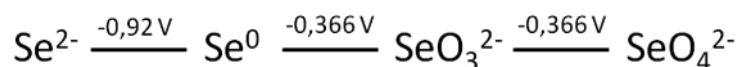
Industriell wird Selen für verschiedene Anwendungen genutzt. Graues Selen leitet den Strom als Halbleiter nur sehr schlecht. Besitzen die Kristalle jedoch Spuren von Halogeniden, steigert sich ihre Leitfähigkeit. Diese Kristalle werden zur Herstellung von Selen-Gleichrichtern und Selen-Photoelementen verwendet. Da sich die Leitfähigkeit von Selen unter Lichteinstrahlung stark erhöht, wird dies für Lichtmesser wie für die Herstellung von Kopierern verwendet<sup>[33]</sup>.

Physiologisch sind Selen und dessen meiste Verbindungen stark toxisch und führen beim Menschen bei längerer Einwirkung zu Selen-Vergiftungen. Andererseits kommt es natürlicherweise im menschlichen Körper als essentielles Spurenelement vor und kann bei zu geringer Aufnahme über die Nahrung zu Selen-Mangelerscheinungen führen<sup>[35]</sup>.

### 1.6.1. Anorganische Formen des Selens

Selen steht in der vierten Periode der Gruppe VI A des Periodensystems. Daher ist es in seinen chemischen Eigenschaften seinen Homologen, Schwefel und Tellur, sehr ähnlich<sup>[33]</sup>. Es lässt sich jedoch schwerer als Schwefel oder Tellur zur sechswertigen Stufe oxidieren<sup>[33]</sup>. Eine seiner augenscheinlichsten Eigenschaften ist sein „schizophrenes Verhalten“<sup>[36]</sup> als Metall, Nichtmetall oder nichtmetallisches Metall<sup>[37]</sup>. Genau wie Schwefel und Tellur nimmt Selen abhängig vom jeweiligen Reaktionspartner Valenzzustände von -2 bis +6 an<sup>[37]</sup>. Abb. 3 zeigt, dass Selen in reduzierter Form als Selenid oder in oxidiert Form als Selenit bzw. Selenat vorliegen kann<sup>[38]</sup>.

Es bildet wie der Schwefel Komplexe mit dem als Lewis-Säure/Base wirkenden  $\text{Se}_2$ -Teilchen<sup>[33]</sup>.



**Abb. 3:** Oxidationsstufen des Selens<sup>[38]</sup>.

### 1.6.2. Selen in der organischen Chemie

Nach der Entdeckung des Selens im Jahre 1818 wurde 1847 mit Ethylselenol, welches aus Calciumethylsulfat und Kaliumhydrogenselenid synthetisiert wurde, erstmals eine selenhaltige organische Verbindung von Wöhler et al. dargestellt<sup>[39]</sup>. Lange Zeit waren lediglich einige wenige Selenorganyle bekannt, die zudem bloß als „chemische Kuriositäten“ betitelt wurden<sup>[40]</sup>. Es dauerte bis Anfang der 1930er Jahre, bis Selen in den Fokus der organischen Synthese rückte. So wurde von Riley et al. das oxidative Verhalten von Selendioxyd bei Aldehyden und Ketonen beobachtet<sup>[41]</sup>. Seitdem wurde Selendioxyd vielseitig als Oxidationsmittel von Aldehyden und Olefinen in der organischen Synthese eingesetzt<sup>[42]</sup>.

Es dauerte schließlich nochmal vierzig Jahre, bis Selen einen festen Platz in der organischen Chemie einnahm. 1970 wurde die *syn*-Eliminierung von Selenoxiden an Steroiden zu den entsprechenden Olefinen beobachtet<sup>[43]</sup>. Auf dieser Grundlage konnten 1973  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Ketone und Ester unter milden Reaktionsbedingungen mit guten Ausbeuten dargestellt werden<sup>[44]</sup>. Im selben Jahr wurde von Sharpless und Lauer die Konversion von Epoxiden zu Allylalkoholen durch Selen nucleophile unter milden Bedingungen beschrieben<sup>[45]</sup>. Im Zuge dessen stiegen das Interesse und die Zahl der Reaktionen, an denen Selen beteiligt war, schlagartig an, so dass eine Vielzahl unterschiedlicher Synthesen unter milden Bedingungen mit guten Ausbeuten erzielt werden konnten<sup>[46]</sup>.

Als homologes Element von Schwefel ähneln sich organische Selen- und Schwefelverbindungen in ihren chemischen und physikalischen Eigenschaften stark, sind jedoch nicht völlig identisch. Die höhere Ordnungszahl des Selens führt zu einer Schwächung der Bindungsstärke. Selenorganyle sind weiterhin labiler gegenüber Licht- oder Hitzeeinwirkung und einfacher zu oxidieren als die analogen Thioverbin-

dungen. Selenole und Selenidanionen stellen stärkere Nukleophile als die entsprechenden Schwefelanionen dar. Zudem besitzen Selenole stärker acide Protonen als Thiole. Im Allgemeinen liegen Selenole bei physiologischen pH-Werten in ionisierter Form vor, während die korrespondierenden Thiole in den meisten Fällen protoniert werden, was eine katalytische Wirkweise von Selenolen impliziert<sup>[47]</sup>.

Eine Schlüsselrolle der Selenorganyle nehmen Diselenide, die selenanalogen Verbindungen der Peroxide, ein, da sie stabil, einfach zu handhaben und reaktiv genug sind, um elektrophile und nukleophile Formen zu bilden<sup>[48]</sup>. Bei ihrer Synthese wird elementares Selen zunächst mit einem Äquivalent Natriumborhydrid zu Natriumdiselenid reduziert. Dieses lässt sich mit Alkylierungsreagenzien zu den jeweiligen symmetrischen Diseleniden umsetzen<sup>[49]</sup>. Falls die Reduktion mit zwei Äquivalenten Natriumborhydrid durchgeführt wird, entsteht anstelle des Natriumdiselenids Natriumhydrogenselenid, welches durch Alkylierung zu symmetrischen Selenoethern führt<sup>[49]</sup>.

Eine weitere Möglichkeit der Einführung von Selen in organische Moleküle bietet die Umsetzung von elementarem Selen mit Isocyaniden. Sie führt leicht zu 1,3-disubstituierten Selenoharnstoffen und 1,4-disubstituierten Selenosemicarbaziden<sup>[50]</sup>.

Andere Wege des Einbaus in organische Moleküle sind beispielsweise die Reaktion von Selen mit Lithiumorganylen<sup>[51]</sup> oder mit Kaliumcyanid und anschließender nukleophiler Substitution des korrespondierenden Kaliumselenocyanats mit Alkylhalogeniden<sup>[52]</sup>.

### 1.6.3. Biochemische Eigenschaften von Selen

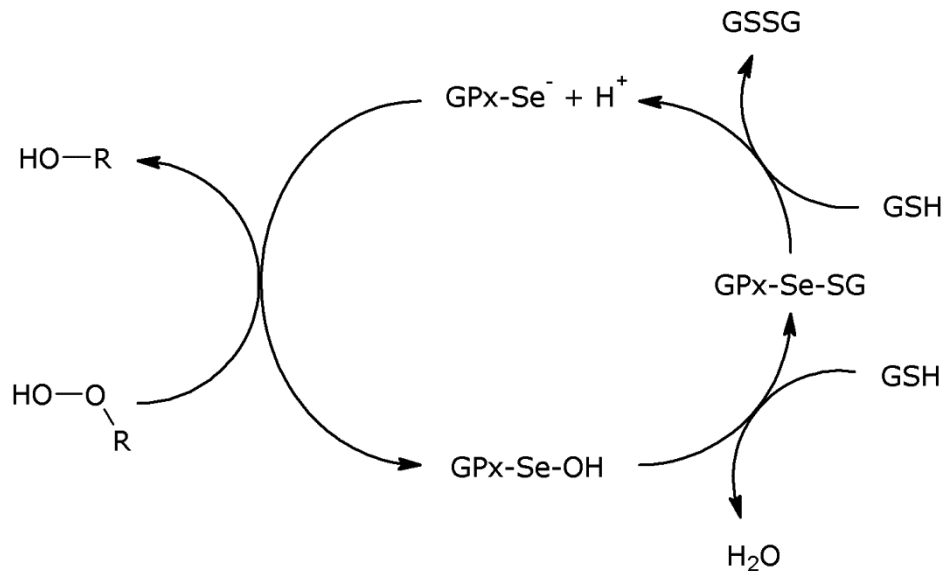
Erkrankungen von Weidevieh, welche als „Blindes Taumeln“ und „Alkali-Krankheit“ bekannt waren<sup>[53]</sup>, wurden auf das Gras stark selenhaltiger Weideböden zurückgeführt. Erste Erkenntnisse über die Auswirkung Selens auf die physiologische Funktion von Säugetieren wurden in den 1930er Jahren gesammelt<sup>[54,55]</sup>. Seither wurde eine Vielzahl an toxischen Selenverbindungen für viele unterschiedliche Zelltypen entdeckt<sup>[56]</sup>.

Im überraschenden Gegensatz dazu steht, dass Selen 1957 als essentielles Spurenelement für die menschliche Gesundheit nachgewiesen wurde<sup>[57]</sup>. Es wird als Baustein verschiedener Enzyme benötigt und dient als Antioxidans, antikanzerogenes Reagenz und ahmt die Eigenschaften von Insulin nach<sup>[56]</sup>. Epidemiologische Studien lassen einen Zusammenhang von Selenmangel mit Infarkthäufigkeit und gewissen Tumorerkrankungen vermuten. Beobachtungen in bestimmten Regionen Chinas zeigen, dass dort endemische Herzmuskel- und Gelenkserkrankungen als Folge von Selenmangel auftreten<sup>[58]</sup>. Der komplexe und dynamische Beitrag, den Selen in biologischen Prozessen leistet<sup>[56]</sup>, wurde im Laufe der Zeit ausführlich untersucht, jedoch sind noch immer viele Fragen offen.

Verlässliche Daten über die Selenkonzentration in Nahrungsmitteln sind mittlerweile, aufgrund stetig verbesserter Nachweismethoden, zugänglich. Da die Nahrungsaufnahme von Selen generell vom Gehalt des Elements im Boden der Anbaugebiete abhängt und dieser beträchtliche Schwankungen in unterschiedlichen Teilen der Erde aufweist, kann die pro Kopf-Aufnahme zwischen Ländern stark variieren. Zusätzlich beeinflussen Faktoren wie Agrarwirtschaft oder das menschliche Essverhalten die tägliche Aufnahme. Die durchschnittliche Spannweite der Aufnahme reicht von 10 bis 200 µg Selen pro Tag<sup>[47]</sup>. Die Zufuhr erfolgt entweder in organischer Form als Selenoaminosäuren, bzw. selenhaltigen Proteinen, oder in anorganischer Form als Selenite und Selenate, wobei die Salze nach ihrer Aufnahme vom gleichen Enzym, welches für die Metabolisierung von Sulfat zuständig ist, zu deprotoniertem Hydroselenid reduziert werden<sup>[35,59]</sup>. Bezogen auf das Gewicht des Organs kommen die höchsten Selenkonzentrationen des menschlichen Körpers in der Leber und der Bauchspeicheldrüse, gefolgt von den Nieren, vor. Genau dort, wo der Hauptsatz der Selenmetabolisierung stattfindet<sup>[35]</sup>.

Grundsätzlich ist beim Einbau von Selen in organisches Material zwischen spezifischer und unspezifischer Inkorporation zu unterscheiden. Hohe Konzentrationen von Selen führen zu Substitutionen im Schwefelstoffwechsel und somit zur unspezifischen Synthese von Selenocystein, Selenomethionin und auch von Selen enthaltenen Fe/S-Redoxzentren. Besonders schwefelreiche Proteine enthalten daher hohe Mengen unspezifisch eingebauten Selens, so dass einige irrtümlich als Selenoproteine charakterisiert wurden. Als eigentliche Selenoproteine bezeichnet man jedoch nur solche, deren Selenkomponente ein obligater und sequenzspezifisch ein-

gebauter Bestandteil des Polypeptids ist. Diese Definition trifft in erster Linie für Selenocystein als Bestandteil von Selenoproteinen zu. Selenomethionin hingegen ist nicht als spezifischer Bestandteil bekannt<sup>[60]</sup>.



**Schema 1:** Redoxzyklus der selenabhängigen Glutathionperoxidase GPx<sup>[61]</sup>.

GSH = Glutathion

GSSG = Glutathiondisulfid

Selenenzyme sind bei einer Vielzahl physiologischer Prozesse beteiligt. So sind sie beispielsweise in den karzinogenen Metabolismus, bei der Zellteilungskontrolle, dem Metabolismus von Sauerstoff, Entgiftungsprozessen, der Apoptose und in das Immunsystem involviert. Besonders die antioxidierende Wirkweise, die vor allem in der Glutathionperoxidase, welche 1973 als selenhaltiges Enzym identifiziert wurde<sup>[62]</sup>, zur Geltung kommt, macht selenhaltige Moleküle zu bedeutenden antikanzerogenen und antimutagenen Substanzen<sup>[63]</sup>. Daher kommt das entsprechende Selenoprotein in den meisten Gewebstypen vor, wo es die Reduktion von  $\text{H}_2\text{O}_2$  und organischen Peroxiden zu den korrespondierenden Alkoholen katalysiert und somit die Zellen vor oxidativem Schaden schützt<sup>[64,65]</sup>. Das Protein besteht aus einem Tetramer mit vier identischen Komponenten, welche am Ende alle ein Selenocystein als aktive Funktion tragen<sup>[66]</sup>. Der Redoxzyklus zur Reduzierung organischer Peroxide der selenabhängigen Glutathionperoxidase ist in Schema 1 abgebildet. Trotz der großen Bedeutung beträgt der Selenanteil der Glutathionperoxidase gemessen an der Gesamtmenge des Elements im Gewebe lediglich einen kleinen Teil. So konnten bei

*in vivo*-Untersuchungen mit Selen-75 an Ratten dreizehn unterschiedliche Selen-enthaltende Proteine oder Proteinuntereinheiten nachgewiesen werden<sup>[67]</sup>. Zu ihnen gehören beispielsweise das Selenoprotein P<sup>[68]</sup> und W<sup>[69]</sup> oder Enzyme aus der Familie der Deiodinase<sup>[70]</sup>.

### 1.7. Radioselen in der Nuklearmedizin

Mit Radioselen markierte Komponenten finden in der Nuklearmedizin unterschiedlichste Einsatzbereiche. Die wichtigsten nuklearen Eigenschaften von Selen-75 und dem PET-Nuklid Selen-73 sind in Tabelle 4 zusammengefasst<sup>[71]</sup>.

**Tabelle 4:** Nukleare Eigenschaften von Selen-75 und Selen-73<sup>[71]</sup>.

	Selen-75	Selen-73
Produktion	$^{75}\text{As}(p,n)^{75}\text{Se}$	$^{75}\text{As}(p,3n)^{73}\text{Se}$
Energiebereich [MeV]	20 → 6	40 → 30
Halbwertszeit	120 d	7,1 h
Zerfallsart	EC (100 %)	$\beta^+$ (65 %), $E_{\text{max}}$ : 1,3 MeV EC (35 %)
$\gamma$ -Energien [keV]	265 (59,8 %); 136 (59,2 %)	511 (130 %); 361 (97 %)
Tochternuklid	Arsen-75	Arsen-73
Zerfallsart der Tochter	stabil	EC ( $T_{1/2} = 80,3$ d)

Das langlebige Selen-75 zerfällt mit einer Halbwertszeit von 120 Tagen zu 100 % durch Elektroneneinfang zum Arsen-75. Es wurde bereits in unterschiedlichen Radiopharmaka als Gamma-emittierendes Isotop eingebaut<sup>[72,73,74]</sup>, jedoch sind seine Zerfalleigenschaften für *in vivo* Anwendungen nicht ideal<sup>[71]</sup> und führen zu hohen Strahlendosen der Patienten<sup>[75]</sup>. Des Weiteren war die Bildqualität mit konventionellen Gammakameras älterer Bauart aufgrund von Hintergrundinterferenzen sehr schlecht<sup>[76]</sup>.



Neben der unvorteilhaften Produktion mit geringen spezifischen Aktivitäten am Kernreaktor über eine  $(n,\gamma)$ -Reaktion an  $^{\text{nat}}\text{Se}$  oder angereichertem  $^{74}\text{Se}$ <sup>[77]</sup>, lässt es sich trägerarm an kleinen Zyklotronen über eine  $(p,n)$ -Reaktion bei kleinen Protonenenergien von 17 MeV herstellen. Die entsprechende Anregungsfunktion ist in Abb. 4 dargestellt<sup>[71]</sup>. Mit seiner langen Halbwertszeit und der einfachen Produktion am Zyklotron eignet sich das Nuklid demnach für die Etablierung von Radiosynthesen und *in vitro* Studien. Für die Darstellung potentieller Radiopharmaka muss allerdings auf andere Selenisotope zurückgegriffen werden.

Das Radioisotop  $^{77\text{m}}\text{Se}$  wurde 1977 als potentieller Tracer der Angiokardiologie vorgeschlagen, da es potentiell über das  $^{77}\text{Br}/^{77\text{m}}\text{Se}$ -Generatorsystem zugänglich ist<sup>[78]</sup>. Seine Halbwertszeit von 18,1 s ist indes für die meisten nuklearmedizinischen Untersuchungen zu kurz<sup>[71]</sup>. Mit 7,1 h Halbwertszeit und einem  $\beta^+$ -Zerfallsanteil von 65 % bietet Selen-73 die passenden Eigenschaften, um bei Radiomarkierungen für *in vivo* Anwendungen mittels PET eingesetzt zu werden<sup>[76]</sup>. Die vergleichsweise lange Halbwertszeit bietet ein großes Zeitfenster für die Synthese der erwünschten Zielmoleküle und die Untersuchung langsamer physiologischer Prozesse wie beispielsweise von Immunreaktionen. Zudem lassen sich die hergestellten Radiotracer über größere Entfernungen zu ihren Bestimmungsorten verschicken.

Ein Nachteil des Nuklids liegt in seinem radioaktiven Tochternuklid Arsen-73 ( $t_{1/2} = 80,3 \text{ d}$ ). Ein Vergleich der Halbwertszeiten beider Nuklide ergibt jedoch, dass die applizierte Aktivität nach vollständigem Zerfall des Mutternuklids auf 0,37 % ihres ursprünglichen Werts herabgesetzt wird. Sollte die effektive Halbwertszeit des Tochternuklids deutlich unter seiner physikalischen Halbwertszeit liegen, dürften die entstehenden Arsen-73 Aktivitäten so gut wie keinen Beitrag zur Patientendosimetrie leisten. Weil die chemische Form des Tochternuklids jedoch zunächst unbekannt ist, sind in diesem Fall ausführliche Studien über einen möglichen Verbleib im Körper notwendig.

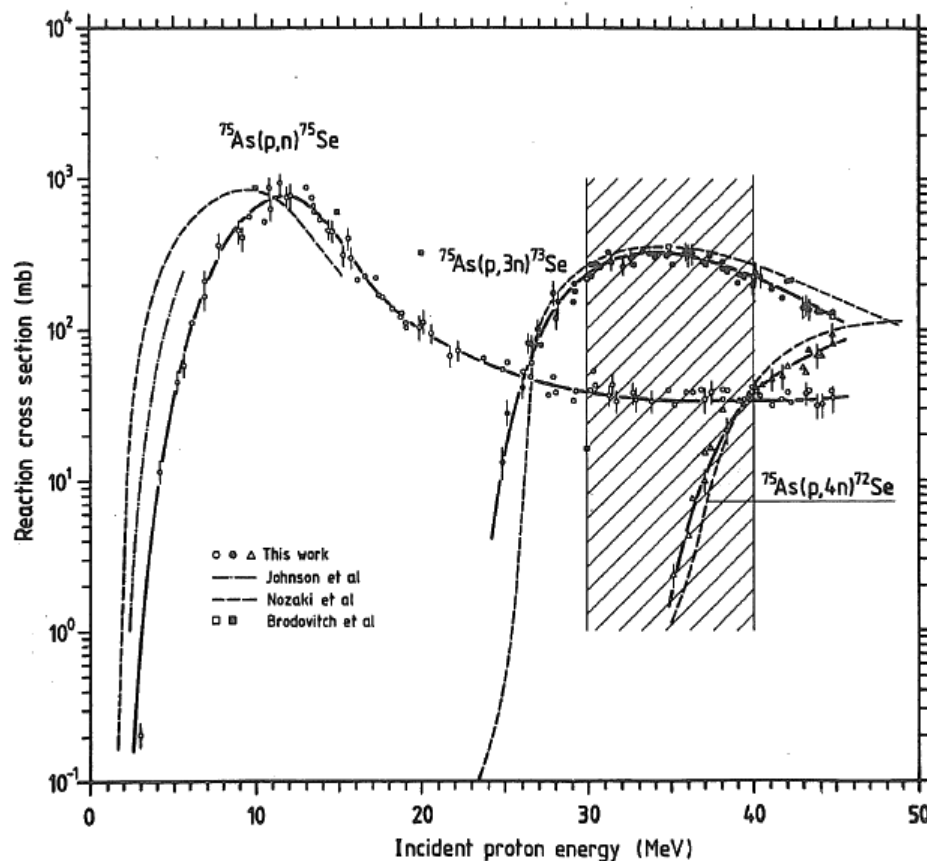
Eine Auflistung der wichtigsten Kernreaktionen zur Bildung von Selen-75 und Selen-73 ist in Tabelle 5 gegeben. Für nuklearmedizinische Anwendungen, bei denen häufig hohe spezifische Aktivitäten erforderlich sind, kommen demnach nur Beschleuniger-induzierte Produktionsmethoden in Frage. Von den in Tabelle 5 aufgelisteten Kernreaktionen zu trägerarmem  $^{75}\text{Se}$  hat sich vor allem die erste der beiden

über die (p,n)-Reaktion an  $^{75}\text{As}$  als überlegenere Methode erwiesen. Die Produktion lässt sich an einem kleinen Zyklotron im Energiebereich  $E_p = 17 \rightarrow 6 \text{ MeV}$  durchführen und das natürliche Arsen, welches als Targetmaterial in Form einer  $\text{Cu}_3\text{As}$ -Legierung<sup>[79]</sup> verwendet wird, ist monoisotopes  $^{75}\text{As}$ , wodurch die Materialkosten sehr niedrig gehalten werden können<sup>[71]</sup>.

**Tabelle 5:** Kernreaktionen zur Produktion von Selen-75 und Selen-73.

Kernreaktion	Energiebereich [MeV]	Aktivitätsausbeute [MBq/μAh]
<i>Selen-75</i>		
$^{75}\text{As}(\text{p},\text{n})^{[71]}$	17 → 6	2,8
$^{75}\text{As}(\text{d},2\text{n})^{[71]}$	24 → 10	2,6
<i>Selen-73</i>		
$^{75}\text{As}(\text{p},3\text{n})^{[71]}$	40 → 30	1406
$^{75}\text{As}(\text{d},4\text{n})^{[71]}$	45 → 33	651
$^{\text{nat}}\text{Ge}({}^3\text{He},\text{xn})^{[80,81]}$	36 → 13	37
$^{\text{nat}}\text{Ge}({}^4\text{He},\text{xn})^{[80]}$	28 → 13	26
$^{\text{nat}}\text{Br}(\text{p},\text{x})^{[82]}$	62 → 42	81

Für die Produktion von trägerarmem Selen-73 stehen mehrere Kernreaktionen zur Auswahl. Die erste Darstellung des Nuklids wurde Anfang der 1970er Jahre über eine  $({}^3\text{He},\text{xn})$ -Kernreaktion an natürlichem Germanium durchgeführt<sup>[81]</sup>. Verglichen dazu ließen sich über eine  $({}^3\text{He},2\text{n})$ -Reaktion an angereichertem  $^{72}\text{Ge}$  höhere Aktivitätsausbeuten erzielen<sup>[80]</sup>. Die höchsten Ausbeuten für die  $^{73}\text{Se}$ -Produktion lassen sich jedoch über eine (p,3n)-Bildung bzw. (d,4n)-Reaktion an  $^{75}\text{As}$  gewinnen. Die Anregungsfunktion der protoneninduzierten Darstellung zeigt, dass der optimale Energiebereich der  $^{73}\text{Se}$ -Bildung 40 → 30 MeV beträgt, da der Wirkungsquerschnitt unterhalb von 30 MeV stark abfällt und oberhalb von 40 MeV die Verunreinigung durch  $^{72}\text{Se}$  deutlich zunimmt. Die Anregungsfunktionen der protoneninduzierten  $^{75}\text{As}(\text{p},\text{xn})$ -Reaktionen sind in Abb. 4 vergleichend graphisch dargestellt<sup>[71]</sup>.



**Abb. 4:** Anregungsfunktionen von  $^{75}\text{As}(p,xn)^{72,73,75}\text{Se}$ -Kernreaktionen. Der schraffierte Bereich kennzeichnet den optimalen Energiebereich von 40  $\rightarrow$  30 MeV der  $^{73}\text{Se}$ -Produktion<sup>[71]</sup>.

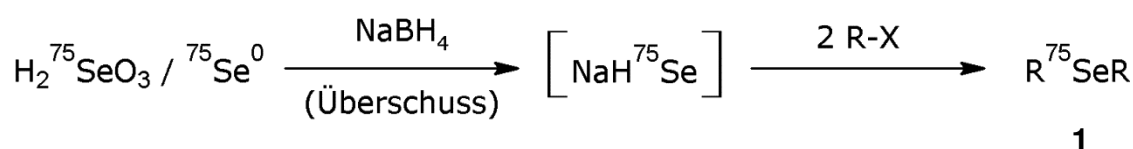
### 1.8. Radioselenverbindungen homologer Biomoleküle

Die gebräuchlichsten mit Radioselen markierten Moleküle sind Selenoether, bei denen das Selen in der Oxidationsstufe -2 stabilisiert ist und zwei stabile kovalente Bindungen zu Kohlenstoffatomen ausbildet<sup>[83]</sup>. Dabei kann es entweder in einer authentischen Markierung selenhaltiger Biomoleküle oder aufgrund der ähnlichen chemischen Eigenschaften als passender Substituent für Schwefel in Thioaminoäuren, Proteinen und schwefelhaltigen Pharmazeutika eingesetzt werden<sup>[84]</sup>. Das physiologische Verhalten der entsprechenden Verbindungen wird dabei weitestgehend nur gering verändert. Anhand der wenigen bisher publizierten Verbindungen wird jedoch deutlich, dass Markierungen mit Radioselen eher zu den exotischen Anwendungen der radiopharmazeutischen Chemie gehören.

### 1.8.1. Radiosynthesen mit geträgertem Selen-75

Wie in Abschnitt 1.7 bereits erwähnt, wird Selen-75 üblicherweise über eine (n,γ)-Reaktion an angereicherten  $^{74}\text{Se}$ -Targets produziert. Daraus ergibt sich, dass der größte Teil der bisherigen  $^{75}\text{Se}$ -Radiosynthesen in geträgerter Form durchgeführt wurde. In Fällen, bei denen die Radiosynthese isotopen Träger verlangt, das Nuklid jedoch in trägerarmer Form an einem Zyklotron hergestellt wird, muss natürliches Selen im Vorfeld der Reaktion hinzugegeben werden. Ein Beispiel hierfür wäre die Darstellung von Diseleniden, da deren Bildung in trägerarmen Synthesen aus statistischen Gründen nicht wahrscheinlich ist.

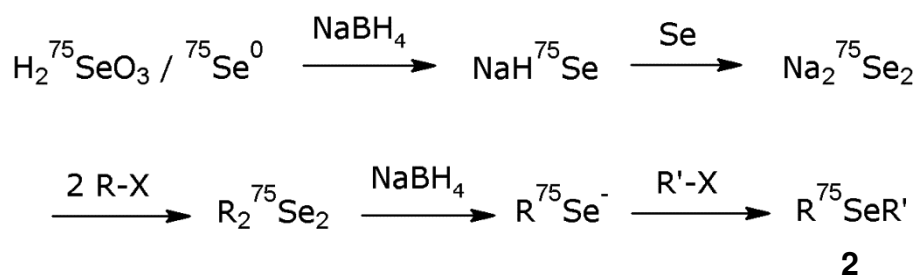
Da sich geträgerte Radiosynthesen nicht von inaktiven Synthesen unterscheiden sollten, können Herangehensweisen aus der präparativen Chemie häufig übernommen werden. Die übliche Darstellung symmetrischer Selenoether (**1**) startet mit der Reduktion von Seleniger Säure oder elementaren Selens mit Natriumborhydrid zu Natriumhydrogenselenid. Die anschließende Umsetzung mit Alkylierungsreagenzien ergibt die entsprechenden Selenoether. Analog zu dieser Synthesemethode wurden Radiosynthesen symmetrischer c.a.  $^{75}\text{Se}$ -Diaminoalkylselenoether, wie in Schema 2 gezeigt, durchgeführt<sup>[85,86]</sup>.



**Schema 2:** Radiosynthese symmetrischer  $^{75}\text{Se}$ -Selenoether (**1**)<sup>[85]</sup>.

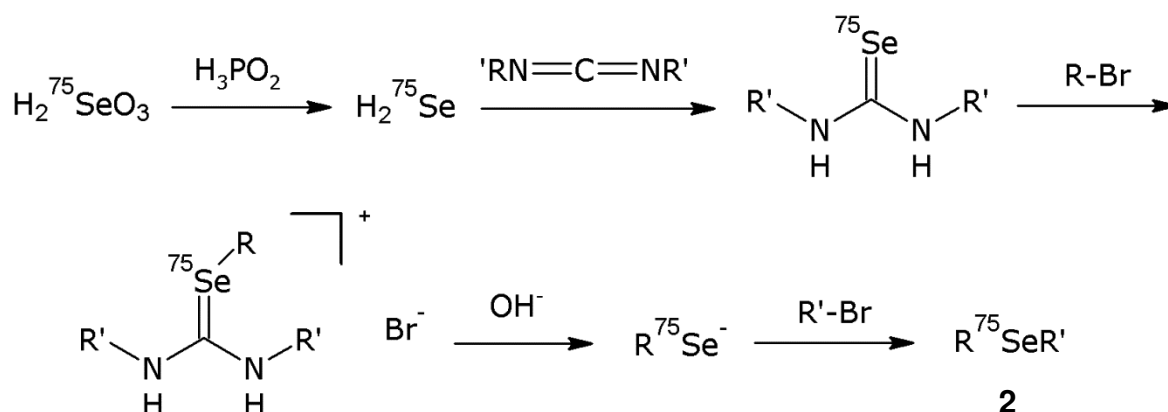
Für die Synthese asymmetrischer  $^{75}\text{Se}$ -Selenoether (**2**) bieten sich grundsätzlich zwei Ansätze an. Im ersten Fall wird  $\text{Na}_2\text{}^{75}\text{Se}_2$  aus  $\text{NaH}^{75}\text{Se}$  durch Zugabe äquimolarer Mengen elementaren Selens gebildet und anschließend mit einem Alkylierungsreagenz zum symmetrischen Diselenid umgesetzt. Eine Reduktion mit  $\text{NaBH}_4$  ergibt das entsprechende Alkyl- $^{75}\text{Se}$ -selenol, welches mit einem weiteren Alkylierungsreagenz dann den korrespondierenden asymmetrischen  $^{75}\text{Se}$ -Selenoether ergibt<sup>[87]</sup>. Da hier das Diselenid als Zwischenstufe entsteht, ist eine trägerarme Synthese auf diese Weise nicht möglich. Die Darstellung asymmetrischer

$[^{75}\text{Se}]$ Selenoether über Natrium- $[^{75}\text{Se}]$ diselenid ist in Schema 3 dargestellt. Drei ehemals routinemäßig für *in vivo* Untersuchungen eingesetzte Radiotracer<sup>[88]</sup>  $[^{75}\text{Se}]$ Selenomethionin (**3**),  $[^{75}\text{Se}]$ Homotaurocholsäure (**4**) und  $[^{75}\text{Se}]$ Scintidren (**5**) wurden auf diese Weise über Diselenide synthetisiert.



**Schema 3:** Radiosynthese asymmetrischer  $[^{75}\text{Se}]$ Selenoether (**2**) über Natrium- $[^{75}\text{Se}]$ diselenid<sup>[87]</sup>.

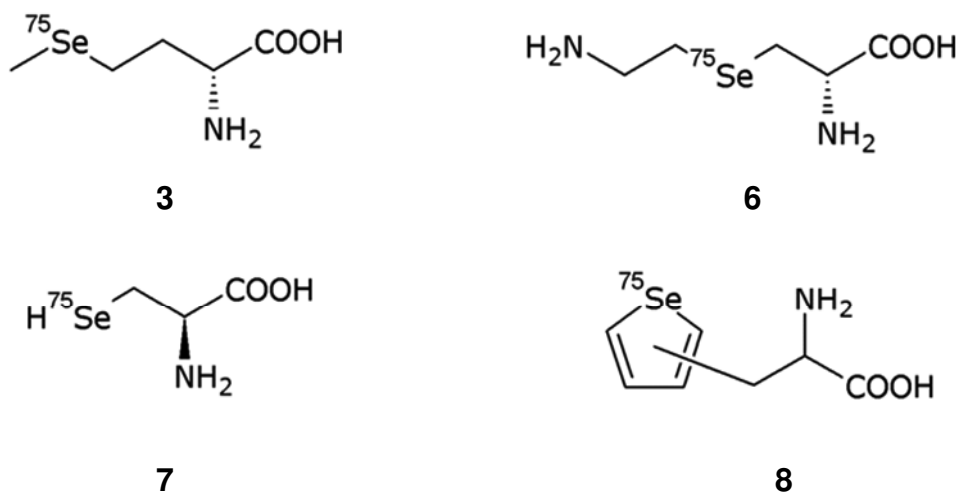
Die zweite mögliche Darstellungsmethode asymmetrischer  $[^{75}\text{Se}]$ Selenoether verwendet 1,3-disubstituierte Selenoharnstoffe als Zwischenstufe. Diese lassen sich nach Reduktion von  $[^{75}\text{Se}]$ Selenit mit hyperphosphoriger Säure aus  $[^{75}\text{Se}]$ Hydrogenselenid und 1,3-disubstituierten Carbodiimiden bilden. Die Umsetzung mit Alkylbromiden ergibt die entsprechenden  $[^{75}\text{Se}]$ Selenouroniumsalze, welche nach basischer Hydrolyse die jeweiligen  $[^{75}\text{Se}]$ Selenolate ergeben. Eine zweite Alkylierung führt schließlich zu den gewünschten asymmetrischen  $[^{75}\text{Se}]$ Selenoethern<sup>[83]</sup>. Die Radiosynthese asymmetrischer  $[^{75}\text{Se}]$ Selenoether über 1,3-disubstituierte Selenoharnstoffe ist in Schema 4 gezeigt.



**Schema 4:** Radiosynthese asymmetrischer  $[^{75}\text{Se}]$ Selenoether (**2**) über 1,3-disubstituierte Selenoharnstoffe<sup>[83]</sup>.

Zur Bildung Selen-75 markierter Moleküle wurden in den 1960er Jahren selenhaltige Moleküle wie Selenocystein in einem Kernreaktor mit Neutronen bestrahlt, um so über eine  $(n,\gamma)$ -Reaktion am inaktiven Selenatom zum analogen radioaktiven Produkt zu gelangen<sup>[89]</sup>. Später zeigte sich jedoch, dass es hierbei aufgrund von Kern-Rückstoßeffekten zu Brüchen der Kohlenstoff-Selen-Bindung kommen kann und sich die Moleküle unter Ausbildung einer Selen-Selen-Bindung neu konfigurieren. Zudem ist die Aufreinigung der erhaltenen Produkte sehr mühsam<sup>[90]</sup>, so dass sich diese Methode nicht etablieren konnte.

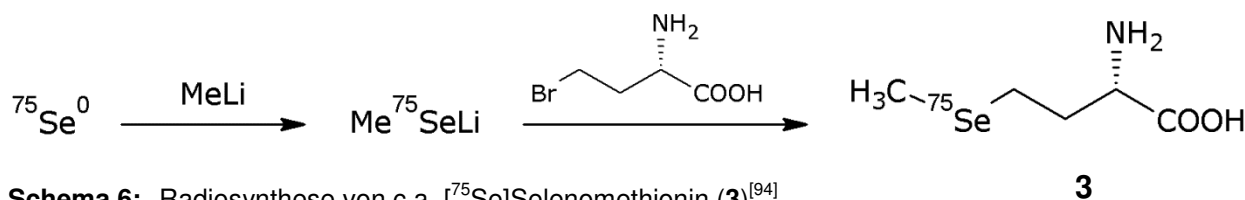
Die bereits erwähnte selenanalogue Aminosäure [ $^{75}\text{Se}$ ]Selenomethionin (**3**) stellt die bedeutendste mit Radioselen markierte Verbindung dar. Sie wurde lange Zeit zur szintigraphischen Darstellung des Pankreas eingesetzt, obwohl das langlebige Isotop zu beträchtlichen Strahlendosen der Patienten führte<sup>[72]</sup>. Ebenfalls als potentielle Pankreas-Tracer wurden weitere Aminosäuren wie das L-4-[ $^{75}\text{Se}$ ]Selenolysin<sup>[91]</sup> (**6**), das [ $^{75}\text{Se}$ ]Selenocystein<sup>[92]</sup> (**7**) und das  $\beta$ -2/3-[ $^{75}\text{Se}$ ]Selenienylalanin<sup>[93]</sup> (**8**) an Ratten getestet, erlangten jedoch nie die Bedeutung von [ $^{75}\text{Se}$ ]Selenomethionin. Die Strukturformeln der genannten Aminosäuren sind in Schema 5 gezeigt.



**Schema 5:** Strukturformeln von [ $^{75}\text{Se}$ ]Selenomethionin (**3**), [ $^{75}\text{Se}$ ]Selenolysin (**6**), [ $^{75}\text{Se}$ ]Selenocystein (**7**) und  $\beta$ -2/3-[ $^{75}\text{Se}$ ]Selenienylalanin (**8**).

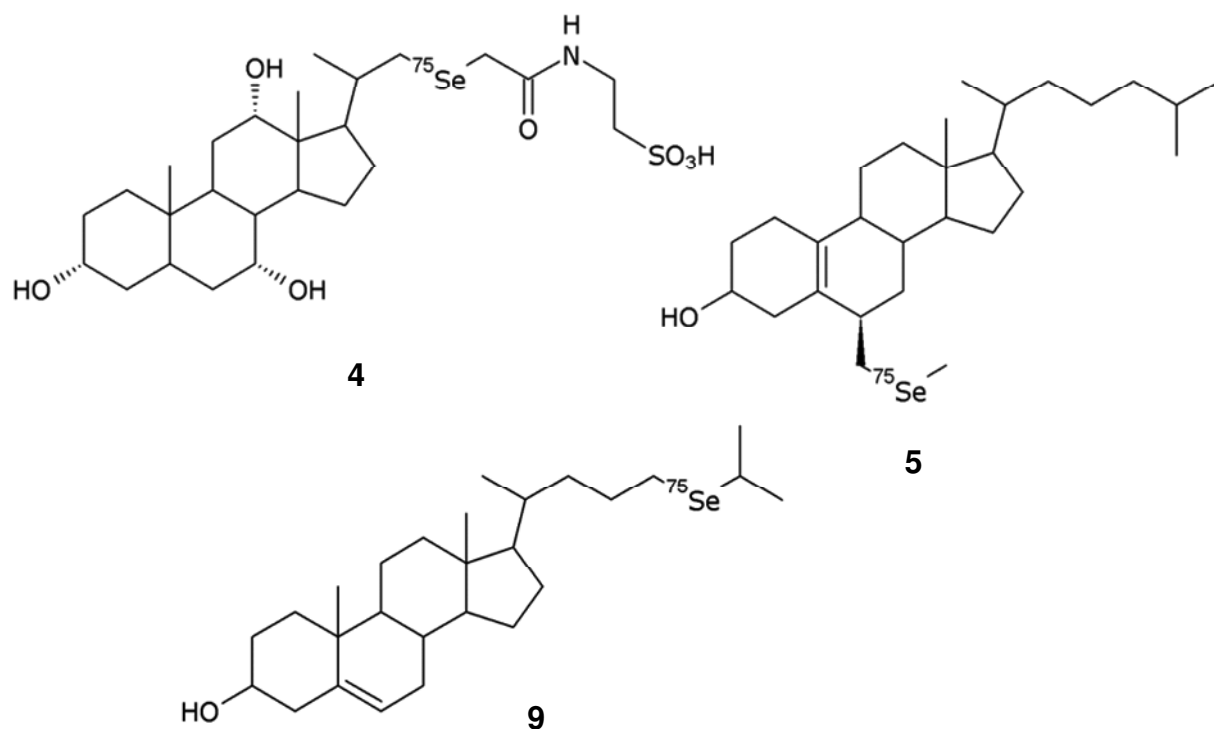
[ $^{75}\text{Se}$ ]Selenomethionin und [ $^{75}\text{Se}$ ]Selenocystein lassen sich ausgehend von geträgertem [ $^{75}\text{Se}$ ]Selenit mit Bäckerhefe über ein biochemisches Verfahren synthetisieren. Nach Hydrolyse der Proteine und anschließender Aufreinigung mittels Ionenaustauschchromatographie lag die radiochemische Ausbeute zwischen 20 und 40 %

bei einer Synthesedauer von 30 h<sup>[92]</sup>. Für eine analoge Darstellung mit dem kurzlebigen Positronenstrahler Selen-73 ist diese Methode, hinsichtlich einer Halbwertszeit von 7,1 h, jedoch nicht anwendbar. Alternativ dazu wurde 1987 eine bedeutend schnellere Darstellungsmethode für [<sup>75</sup>Se]Selenomethionin ausgehend von c.a. <sup>75</sup>Se<sup>0</sup> mit signifikant besseren Ausbeuten beschrieben. Die Umsetzung mit Methyllithium und anschließender Zugabe von 2-Amino-4-brombuttersäure (ABB) ergab nach 3 h Reaktionszeit [<sup>75</sup>Se]Selenomethionin mit radiochemischen Ausbeuten von etwa 80 %<sup>[94]</sup>. Zudem konnten die Reaktionsbedingungen auf eine Radiosynthese mit Selen-73 übertragen werden<sup>[76]</sup>, was prinzipiell einen potentiellen PET-Einsatz als Alternative zum kurzlebigen [<sup>11</sup>C]Methionin erlaubt. Die chemische Radiosynthese von c.a. L-[<sup>75</sup>Se]Selenomethionin ist in Schema 6 dargestellt.



**Schema 6:** Radiosynthese von c.a. [<sup>75</sup>Se]Selenomethionin (**3**)<sup>[94]</sup>.

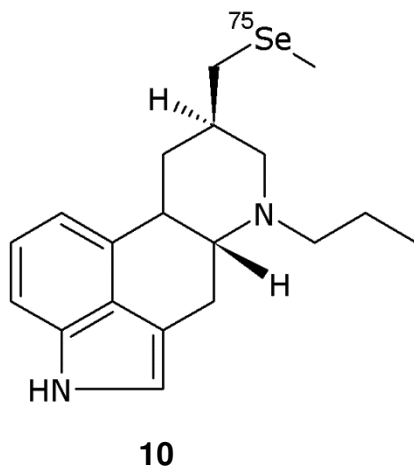
<sup>75</sup>Se-haltige Steroide, wie das [<sup>75</sup>Se]Scintidren<sup>[95]</sup> oder das 24-[<sup>75</sup>Se](Isopropylseleno)chol-5-en-3-ol<sup>[74]</sup> können aufgrund ihrer langen Halbwertszeiten zur Diagnose bei Erkrankungen der Nebennierenrinde eingesetzt werden, da die Szintigramme im Verlauf mehrerer Tage wiederholt werden müssen<sup>[88]</sup>. Die ebenfalls zu den Steroiden zählenden selenmarkierten Gallensäurederivate wurden bei der Untersuchung des gesamten enterohepatischen Kreislaufs eingesetzt. Untersuchungen zur Aufnahme und Resorption der Stoffe wurden zunächst in Tierversuchen studiert<sup>[96]</sup>, bevor eine Evaluierung des vielversprechendsten Derivates, der Tauro-23-[<sup>75</sup>Se]seleno-25-homocholsäure (**4**), am Menschen vorgenommen wurde<sup>[73]</sup>. Die Molekülstrukturen dieser steroiden Verbindungen sind in Schema 7 wiedergegeben.



**Schema 7:** Molekülstrukturen von Tauro-23-<sup>75</sup>Se-seleno-25-homocholsäure (**4**), [<sup>75</sup>Se]Scintidren (**5**) und 24-<sup>75</sup>Se-(Isopropylseleno)chol-5-en-3-ol (**9**).

Es ist beschrieben, dass einige Erkrankungen des zentralen Nervensystems wie Parkinson, Chorea Huntington, Spätdyskinesien und Schizophrenie mit Änderungen der dopaminergen Rezeptordichte assoziiert sind. Diese Beobachtungen weckten erhebliches Interesse an der Entwicklung neuer Techniken zur nicht-invasiven Detektion und Quantifizierung der dopaminergen Rezeptoren. Liganden mit hoher Affinität zum dopaminergen Rezeptorsystem, die mit gamma- oder positronen-emittierenden Nukliden markiert wurden, stellen ideale Verbindungen zur Abbildung der entsprechenden Rezeptoren dar. Pergolid ist ein schwefelhaltiges Ergolin-derivat<sup>[97]</sup> und ein sehr potenter Dopaminagonist in Tier und Mensch<sup>[98]</sup>. Für die Darstellung des neuen dopaminergen Radiotracers ((8β)-8-[Methyl-<sup>75</sup>Se]seleno)methyl]-6-propylergolin (**10**) wurde der Methylthioether in der Synthese durch das entsprechende [<sup>75</sup>Se]Selenanalogon ersetzt<sup>[99]</sup>. Die Molekülstruktur von [<sup>75</sup>Se]Selenopergolid ist in Schema 8 dargestellt.





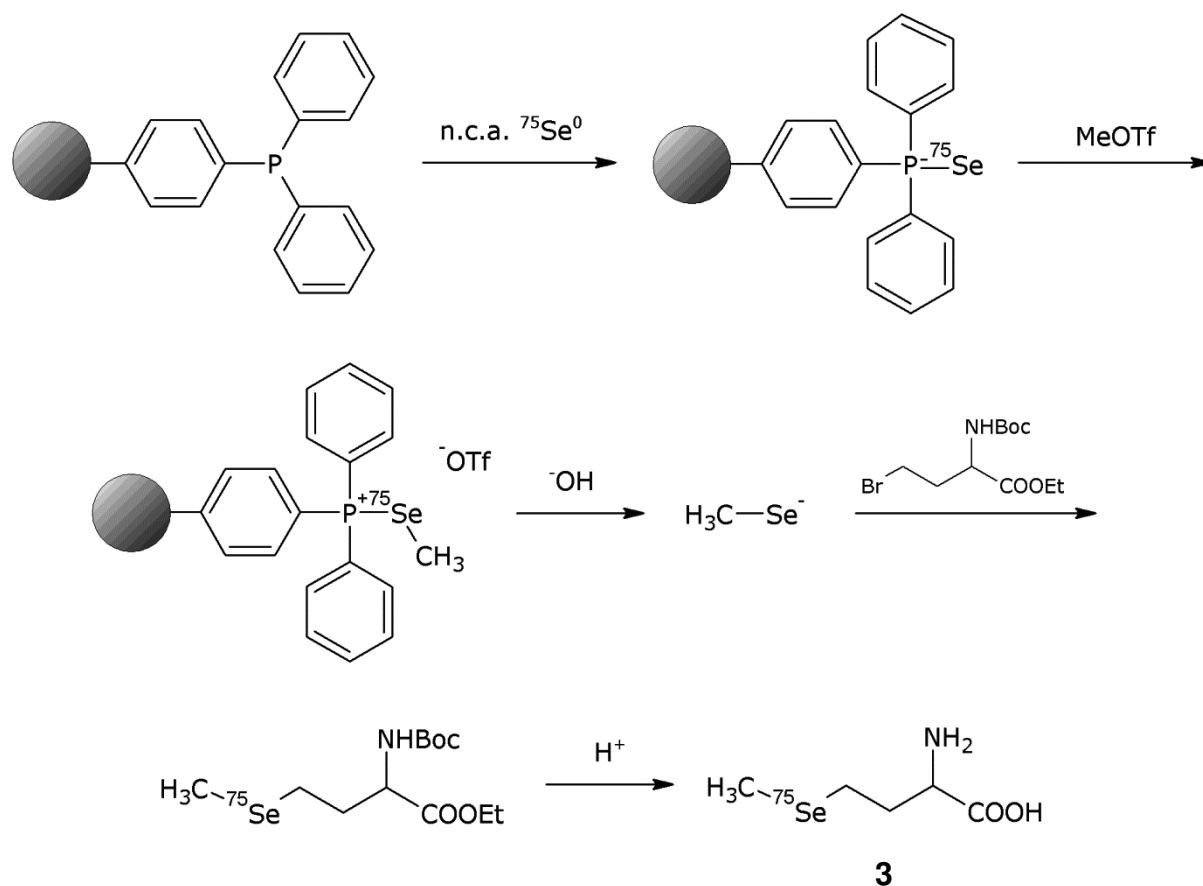
**Schema 8:** Strukturformel von [ $^{75}\text{Se}$ ]Selenopergolid (**10**).

### 1.8.2. Radiosynthesen mit trägerarmem Radioselen

Durch Trägerzugabe wird die spezifische Aktivität der produzierten Radiopharmaka herabgesetzt, und es kann aufgrund der vergleichsweise großen Stoffmengen zu toxischen oder pharmakodynamischen Effekten der eingesetzten Stoffe kommen. Zur Vermeidung dessen war es notwendig, trägerarme Synthesewege zu entwickeln und so zu optimieren, dass sie mit  $^{73}\text{Se}$  durchführbar sind.

Die erste trägerarme Radiosynthese von D/L- $^{75}\text{Se}$ ]Selenomethionin (**3**) wurde 1995 beschrieben<sup>[100]</sup>. Hierbei ist der erste Syntheseschritt die Addition von elementarem n.c.a. Selen-75 an polymergebundenes Triphenylphosphin zum entsprechenden Triphenylphosphin- $^{75}\text{Se}$ ]selenid. Nach der Alkylierung des Selens mit Methyltriflat wurde das n.c.a. Methyl- $^{75}\text{Se}$ ]selenotriphenylphosphoniumtriflat gebildet. Dieses Salz wurde mittels basischer Hydrolyse zu Methyl- $^{75}\text{Se}$ ]selenid umgesetzt und anschliessend mit N-BOC-2-Amino-4-brombuttersäureethylester erneut alkyliert. Die so erhaltene geschützte Aminosäure wurde schließlich mit 6 N Salzsäure zu n.c.a. D/L- $^{75}\text{Se}$ ]Selenomethionin hydrolysiert. Die radiochemische Ausbeute lag nach 60 min Synthesedauer bei 34 %. Die gerade beschriebene Radiosynthese ist in Schema 9 wiedergegeben. Die Idee dieser Methode wurde 2001 dazu verwendet, trägerarm markiertes Selenomethionin mit dem PET-Nuklid Selen-73 darzustellen<sup>[82]</sup>. Anstelle des Buttersäurederivats wurde jedoch 2-Aminobutyrolacton als zweites Alkylierungs-

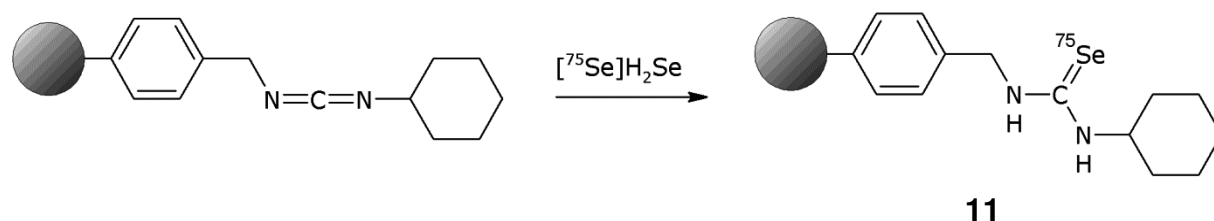
reagenz verwendet. Die radiochemische Ausbeute lag bei 41 %, und somit steht n.c.a. [ $^{75}\text{Se}$ ]Selenomethionin als potentieller PET-Tracer zur Verfügung.



**Schema 9:** Polymer-gestützte Radiosynthese trägerarmen D/L-[ $^{75}\text{Se}$ ]Selenomethionins (**3**)<sup>[100]</sup>.

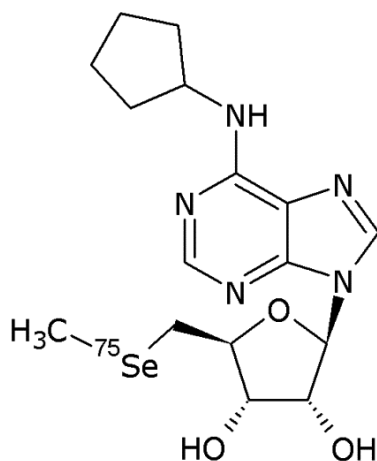
Die polymerunterstützte Darstellung unsymmetrischer [ $^{75}\text{Se}$ ]Selenoether ermöglicht eine trägerarme Variante, der in Kapitel 1.8.1 beschriebenen Radiosynthese<sup>[84]</sup>. Ausgehend von n.c.a.  $^{75}\text{Se}^0$  konnte nach Zugabe von Zyklohexylisocyanid und Amino-methylatpolystyrol der korrespondierende polymergebundene [ $^{75}\text{Se}$ ]Selenoharnstoff (**11**) innerhalb von 10 min mit einer radiochemischen Ausbeute von mehr als 80 % gebildet werden. Die anschließende Synthese der unsymmetrischen [ $^{75}\text{Se}$ ]Selenoether wurde dann wie in der geträgerten Synthese durchgeführt. Die polymerunterstützte Bildung des n.c.a. [ $^{75}\text{Se}$ ]Selenoharnstoffs ist in Schema 10 dargestellt. Unter Verwendung dieser Methode wurde die trägerarme Radiosynthese des 2004 publizierten Adenosin  $A_1$  Rezeptorliganden 5-(Methyl[ $^{75}\text{Se}$ ]seleno)- $N^6$ -zyklopentyladenosin (**12**) durchgeführt<sup>[101]</sup>, welche in Schema 11 dargestellt ist. Eine

Übertragung der Reaktionsbedingungen auf Radiosynthesen mit Selen-73 führte zu einer neuen Markierungsmethode potentieller n.c.a. PET-Tracer<sup>[102]</sup>.

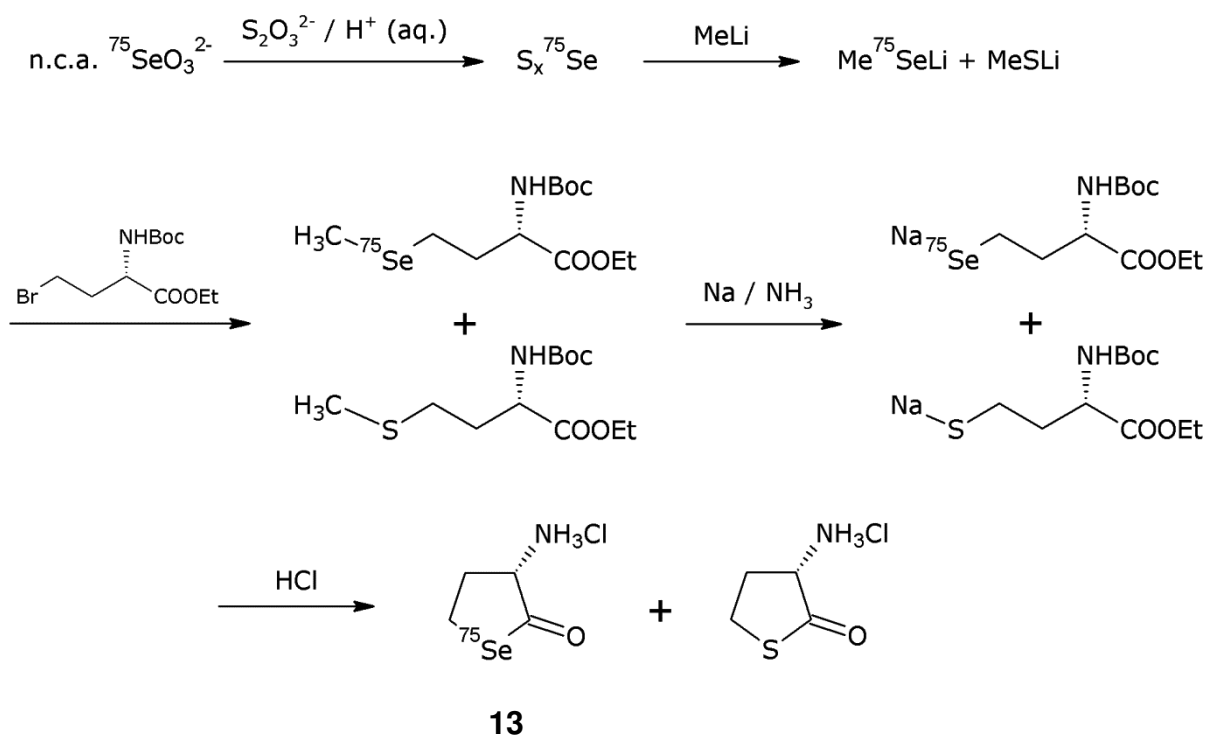


**Schema 10:** Polymerunterstützte Bildung von N-Zyklohexyl[<sup>75</sup>Se]selenourea-N'-methylpolypolystyrol durch Reaktion von N-Zyklohexylcarbodiimid-N'-methylpolypolystyrol mit [<sup>75</sup>Se]Hydroselenid<sup>[83]</sup>.

Analog zu der in Abschnitt 1.8.1 beschriebenen Radiosynthese von [<sup>75</sup>Se]Selenomethionin wurde eine trägerarme Darstellung von Homocystein-[<sup>75</sup>Se]selenolacton (**13**), wie in Schema 12 dargestellt, mit Schwefel als nichtisotopen Träger durchgeführt<sup>[84]</sup>. Die Reduktion von n.c.a. [<sup>75</sup>Se]Selenid mit Natriumthiosulfat unter sauren Bedingungen führte zu Schwefelniederschlägen, in denen mehr als 90 % des vorhandenen Radioselens in elementarer Form eingebaut war. Nach Zugabe von Methyllithium wurde eine Mischung aus Lithiummethyl-[<sup>75</sup>Se]selenid und Lithiummethylmercaptid gebildet, welche anschließend mit 2-Amino-4-brombuttersäure zu den entsprechenden geschützten Aminosäuren umgesetzt wurde. Eine Birch-reduktion mit konsekutiver Entfernung der Schutzgruppen mit Salzsäure führte bei einer Gesamtsynthesedauer von 180 min zu einem Produktgemisch von n.c.a. Homocystein-[<sup>75</sup>Se]selenolacton und natürlichem Homocysteinthiolacton mit einer radiochemischen Ausbeute von 5 – 10 %. N.c.a. L- Homocystein-[<sup>75</sup>Se]selenolacton könnte eine längerlebige Alternative zu [<sup>11</sup>C]Homocysteinthiolacton darstellen, einem sensitiven Indikator der Adenosinproduktion des ischämischen Gewebes<sup>[103]</sup>.

**12**

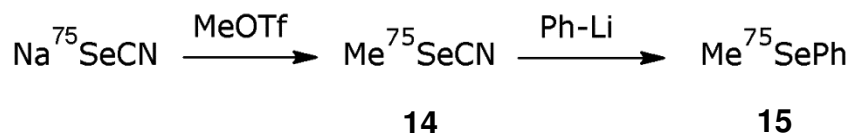
**Schema 11:** Strukturformel von n.c.a. 5'-(methyl[ $^{75}\text{Se}$ ]seleno)-N<sup>6</sup>-zyklopentyladenosin (**12**).

**13**

**Schema 12:** Radiosynthese von trägerarmem L-Homocystein-[ $^{75}\text{Se}$ ]selenolacton (**13**) über Methylio-  
did, bei der Schwefel als nichtisotoper Träger dient<sup>[84]</sup>.

Der Nachteil aller bisher beschriebenen Radiosynthesen ist, dass sie auf alipha-  
tische [ $^{75}\text{Se}$ ]Selenoether limitiert sind. Um die Palette verfügbarer n.c.a.  $^{73}\text{Se}$ -

Komponenten um Arylselenoether zu erweitern, wurde 2003 eine trägerarme Darstellung asymmetrischer [ $^{75}\text{Se}$ ]Selenoether über Natrium- $^{75}\text{Se}$ ]selenocyanat (**14**) entwickelt<sup>[104]</sup>. Die nach Alkylierung des Selenocyanats entstehenden starken Nukleophile ließen sich mit Li- oder Grignardverbindungen zu asymmetrischen Alkyl- bzw. Aryl- $^{75}\text{Se}$ ]selenoethern umsetzen, wie in Schema 13 am Beispiel von Methylphenyl- $^{75}\text{Se}$ ]selenoether (**15**) erläutert.



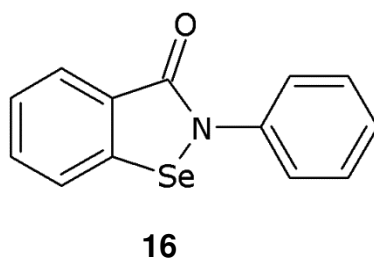
**Schema 13:** Trägerarme Synthese von Methylphenyl- $^{75}\text{Se}$ ]selenoether (**15**) über eine nukleophile Substitution von n.c.a. Me $^{75}\text{SeCN}$  (**14**) an Phenyllithium<sup>[104]</sup>.

## 1.9. Selenhaltige Pharmaka

### *Ebselen*

Ein normales Attribut des aeroben Lebens ist die strukturelle Schädigung einer Vielzahl von Verbindungen, wie DNA, Proteinen, Lipiden oder Kohlenhydraten, durch Oxidation. Die oxidative Schädigung durch reaktive Sauerstoffspezies wird oxidativer Stress genannt<sup>[105]</sup>. Die Beteiligung freier Radikale und reaktiver Sauerstoffspezies bei der Pathogenese vieler entzündlicher, kanzerogener, ischämischer und immunologischer Erkrankungen wurde in der Vergangenheit bereits untersucht. Des Weiteren wird oxidativer Stress mit verschiedenen neurodegenerativen Erkrankungen wie Parkinson, Schizophrenie oder Alzheimer in Verbindung gebracht<sup>[106]</sup>.

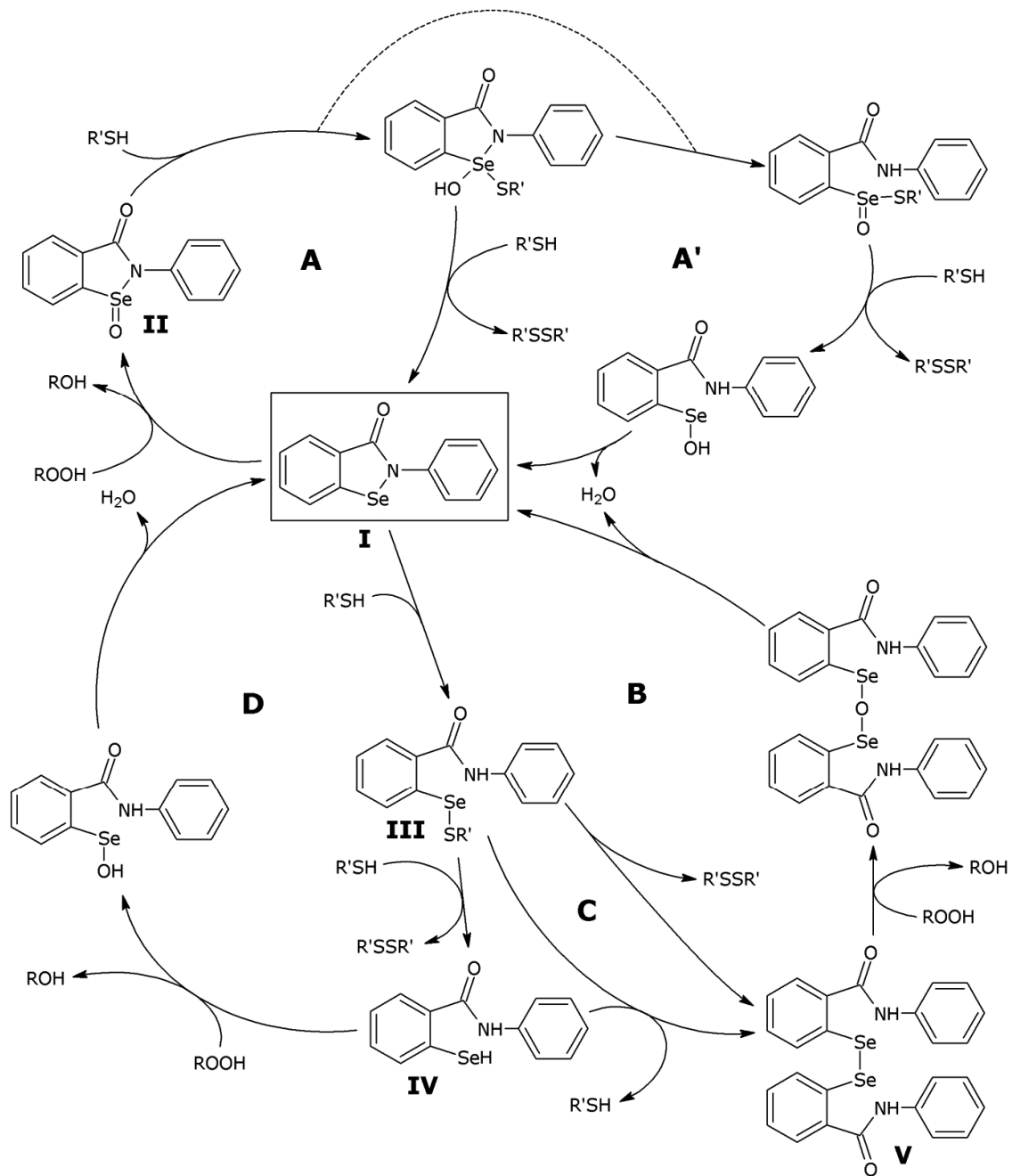
Ebselen (2-Phenyl-1,2-benzisoselenazol-3(2*H*)-on) (**16**), in Schema 14 dargestellt, ist eine entzündungshemmende, antioxidierende Substanz, welche ein aromatengebundenes Selenatom enthält. Die Verbindung ist metabolisch sehr stabil und weist im Gegensatz zu vielen anderen organischen Selenverbindungen nur eine sehr geringe Toxizität auf. Ihre neuro- und cytoprotektiven Eigenschaften und die Hemmung der durch freie Radikale induzierten Apoptose wurden in der Vergangenheit bereits nachgewiesen<sup>[107,108,109]</sup>.



**Schema 14:** Molekülstruktur des Pharmakons Ebselen (**16**).

Die Entdeckung der Glutathionperoxidase (GPx) imitierenden Wirkung von Ebselen weckte das Interesse der Wissenschaft. Da sich die Glutathionperoxidase und Ebselen die Gegenwart eines katalytisch aktiven Selenatoms teilen, war es plausibel, dass Ebselen ein Modell des katalytischen Mechanismus der GPx sein kann. In Schema 15 sind die gegenseitige Umwandlung von Ebselen und seiner Metabolite durch Reaktionen mit Wasserstoffperoxiden und Thiolen dargestellt. Zudem werden die Reaktionszirkel A – D, welche im Zusammenhang mit der Glutathionperoxidase-nachahmung von Ebselen stehen, gezeigt. Das aktive Zentrum der GPx beinhaltet ein Selenocystein, welches während des Katalysezyklus in ein Derivat der selenigen Säure und Selenylsulfid umgewandelt wird. Im Fall von Ebselen muss der analoge Katalysezyklus die Selenolform von Ebselen einschließen. Erste Erkenntnisse über den Mechanismus der GPx-imitierenden pharmakologischen Aktivität wiesen jedoch nicht auf ein Selenol-Intermediat hin. Auf Basis dieser experimentellen Daten wurden zwei Katalysezyklen (A und B in Schema 15) vorgeschlagen, bei denen entweder Wasserstoffperoxid (Zyklus A) oder ein Thiol (Zyklus B) im Überschuss zum jeweils anderen vorhanden ist. Der Misserfolg des Selenolnachweises dieser Studie ist voraussichtlich auf die Durchführung der Experimente im aprotischen Solvens N,N-Dimethylformamid (DMF) zurückzuführen; zudem wurde Benzylmercaptan anstelle von Glutathion als Thiol verwendet. In späteren Arbeiten konnte die kurzzeitige Bildung des Selenols mit Glutathion im wässrigen Medium jedoch eindeutig nachgewiesen werden. In diesem Fall würde Zyklus C unter der Voraussetzung wirksam, dass sowohl Ebselen-Selenol als auch Ebselen-Diselenid nötige Intermediate darstellen. Zyklus C wird von der Beobachtung gestützt, dass die Bildungsrate von Ebselen-Diselenid aus Ebselen-Glutathionselenylsulfid linear von der Glutathionkonzentration abhängt, wobei sich allerdings kein Nettoverbrauch an Glutathion ergibt. Indes bedingt die hohe Reaktivität des Selenols gegenüber Wasserstoffperoxiden, dass es

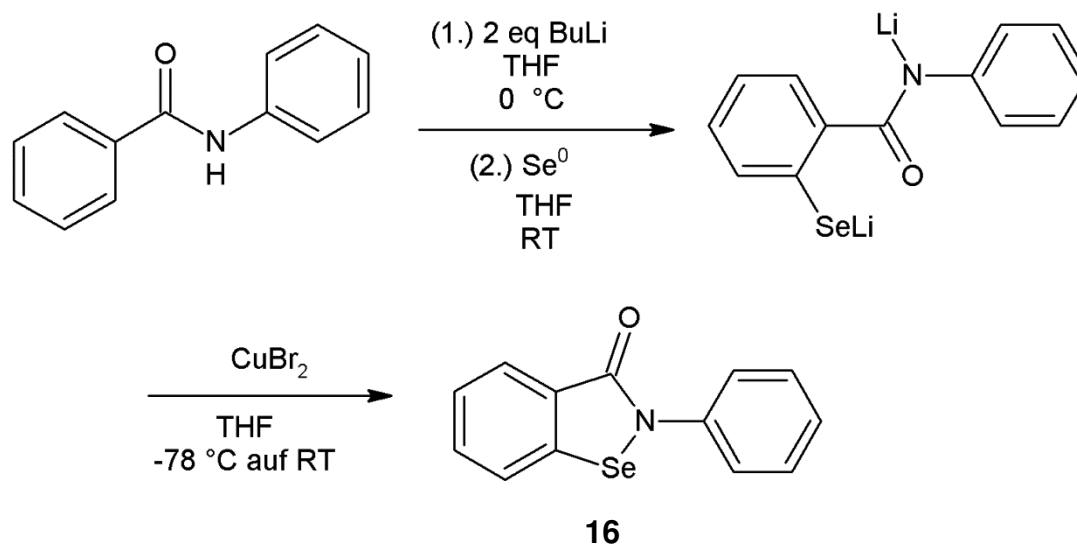
direkt zu Ebselen umgewandelt werden kann, wodurch Zyklus D geschlossen wird<sup>[109]</sup>.



**Schema 15:** Gegenseitige Umwandlungen von Ebselen und seinen Metaboliten induziert durch Reaktionen mit Wasserstoffperoxiden und Thiolen, welche im Zusammenhang mit der (GPx-) Peroxidase-imitierenden Aktivität von Ebselen stehen. Die Verbindungen sind: Ebselen (I), Ebselenoxid (II), Ebselen-Selenylsulfid (III), Ebselen-Selenol (IV) und Ebselen-Dieselenid (V). Die Verbindungen ohne römische Ziffer sind vermeintliche Intermediate. R steht für Reste von polyungesättigten Phospholipiden, Cholesterinester, Cholesterin, organische Wasserstoffperoxide oder Wasserstoff; R' steht für Diwasserstoffperoxide, Glutathion-, *N*-Acetylcystein- oder Thiolprotein-Reste<sup>[109]</sup>.

Insgesamt demonstriert Schema 15 die große metabolische Stabilität von Ebselen. Nachdem sich Ebselen zunächst mit Wasserstoffperoxiden oder Thiolen zu intermediären Metaboliten umsetzt, wird es schließlich über weitere Zwischenprodukte regeneriert. Dies geschieht, weil Ebselen die größte thermodynamische Stabilität aller aufgezeigten Derivate besitzt. Diese Stabilität wird durch den energetisch bevorzugten Fünfring erzeugt und resultiert in einer vergleichbar langen biologischen Halbwertszeit sowie geringen Toxizität der Verbindung<sup>[109]</sup>.

Für die Darstellung von **16** wurden bisher mehrere Synthesewege beschrieben<sup>[110,111]</sup>. Eine simple Herstellungsmethode wurde 1989 mittels einer sequentiellen Eintopfsynthese durchgeführt<sup>[112]</sup>. Hierbei wurde ausgehend von Benzanilid zunächst das entsprechende Dianion gebildet und folgend eine Insertierung des Selenatoms am Aromaten durchgeführt. Der anschließende oxidative Ringschluss mit  $\text{CuBr}_2$  führte schließlich zum gewünschten Produkt mit 63 % Ausbeute. Die Ebselensynthese über die sequentielle Eintopfsynthese ist in Schema 16 dargestellt.

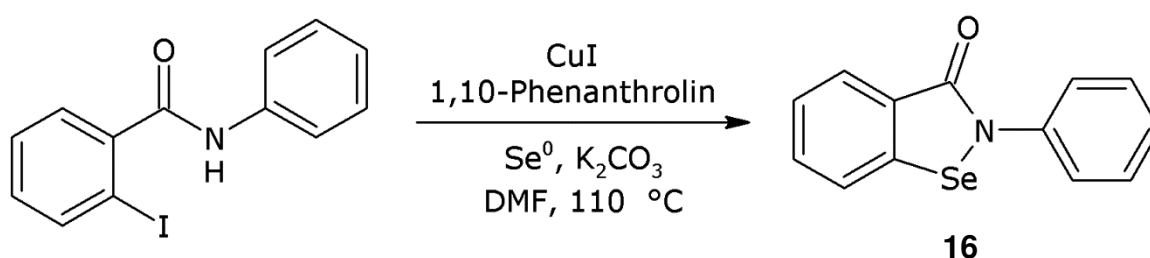


**Schema 16:** Darstellung von Ebselen (**16**) über eine sequentielle Eintopfsynthese mit oxidativem Ringschluss<sup>[112]</sup>.

In jüngerer Zeit gewinnen Übergangsmetall-katalysierte Kupplungsreaktionen bei der Bildung aromatengebundener Heteroatome immer stärker an Bedeutung. Ein neuerer Ansatz nutzt eine kupferkatalysierte Einstufensynthese, welche in Schema

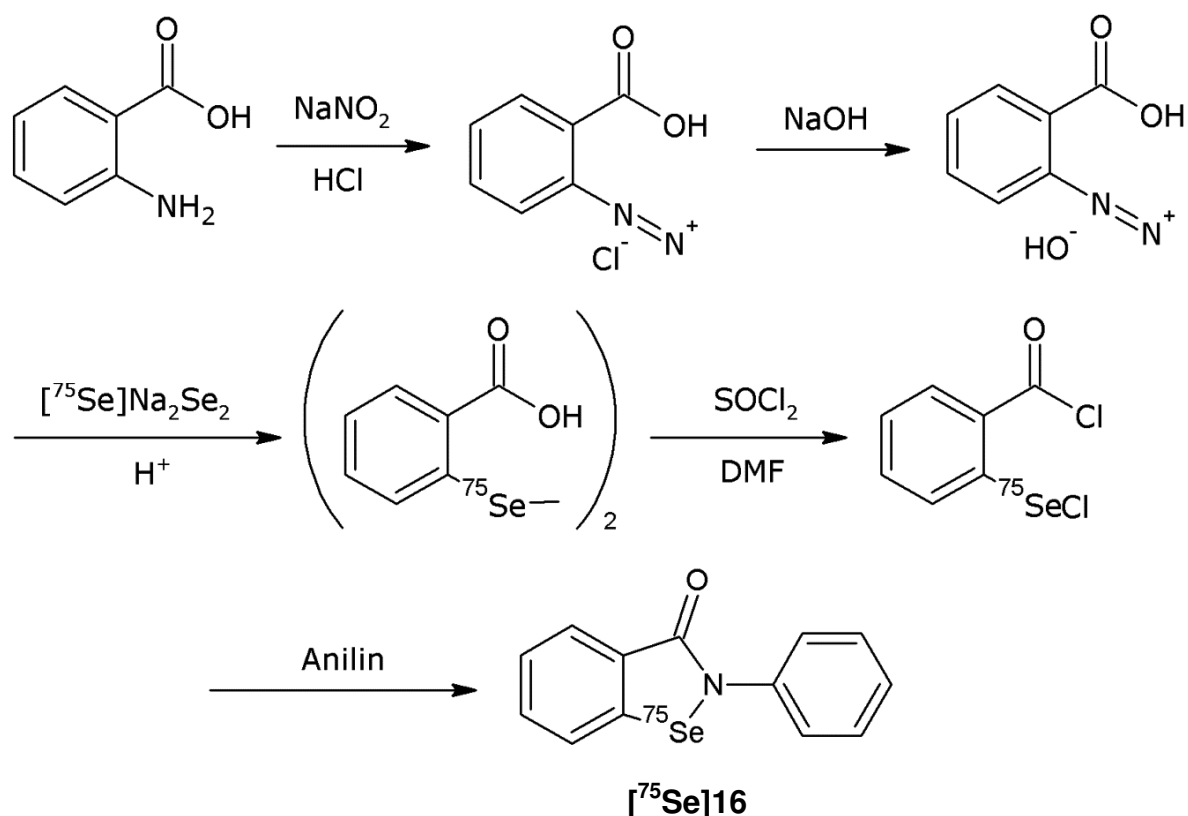


17 dargestellt ist, um **16** in guten Ausbeuten darzustellen<sup>[113]</sup>. Ausgangsstoff dieser effizienten Reaktion ist Benodanil (2-Iodbenzanilid), welches in DMF mit Kupferiodid, 1,10-Phenanthrolin und  $K_2CO_3$  als Base direkt zu Ebselen umgesetzt wird. Für die Erforschung des Metabolismus und der Pharmakokinetik von **16** in Tierexperimenten, war es notwendig, eine radioaktive Markierung des Moleküls vorzunehmen. Hierbei sollte vor allem überprüft werden, ob es eine mögliche Verfügbarkeit des Selenrestes für die *in-vivo* Synthese der natürlich stattfindenden Glutathionperoxidase gibt. Somit wurde eine authentische Markierung der Verbindung mit Selen-75 vorgenommen<sup>[114]</sup>, welche in Schema 18 dargestellt ist.



**Schema 17:** Kupferkatalysierte Einstufensynthese von Ebselen (**16**)<sup>[113]</sup>.

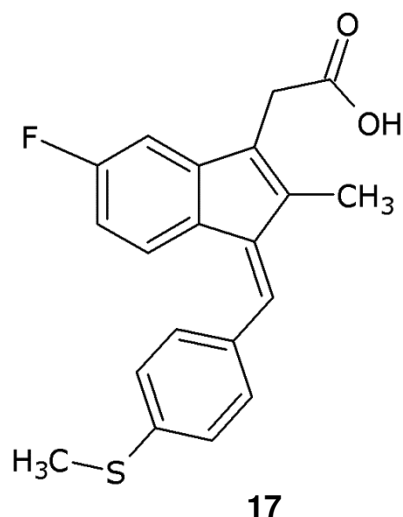
Beginnend bei Anthranilsäure wurde zunächst das korrespondierende Diazoniumsalz mit geträgertem  $[^{75}\text{Se}]\text{Na}_2\text{Se}_2$  zur entsprechenden  $[^{75}\text{Se}]\text{Diselenosalicylsäure}$  umgesetzt. Mittels Thionylchlorid wurde das  $[^{75}\text{Se}]\text{Diselenid}$  gespalten, um schließlich nach Zugabe von Anilin c.a.  $[^{75}\text{Se}]\text{16}$  in 40 % radiochemischer Ausbeute zu ergeben. Eine mögliche trägerarme Variante dieser Methode ist aufgrund der intermediär entstehenden  $[^{75}\text{Se}]\text{Diselenosalicylsäure}$  nicht möglich.



**Schema 18:** Radiosynthese von geträgertem [<sup>75</sup>Se]Ebselen ([<sup>75</sup>Se]16) über [<sup>75</sup>Se]Diselenosuccinsäure<sup>[114]</sup>.

### **Sulindac Sulfid**

Mit steigendem Durchschnittsalter der Bevölkerung wird vorausgesagt, dass die Zahl der Alzheimererkrankungen in den zukünftigen Jahren stetig steigen wird. Eine der beiden pathologischen Merkmale, welche bei der Alzheimererkrankung im Hirn gefunden wurden, sind extrazelluläre Amyloidplaques. Diese setzen sich vorwiegend aus dem 4 kDa Amyloid- $\beta$ -peptid (A $\beta$ ) zusammen. Durch Missense-Mutation des A $\beta$ -Vorläuferpeptidgens (engl.: A $\beta$  precursor peptide, oder kurz APP) verändert sich die A $\beta$ -Produktion und verursacht eine Frühform der Alzheimererkrankung<sup>[115]</sup>. Einige nichtsteroidale entzündungshemmende Verbindungen wie Sulindac Sulfid (**17**), dessen Molekülstruktur in Schema 19 dargestellt ist, können die Produktion des äußerst amyloidogenen A $\beta_{42}$  Peptids verringern<sup>[116]</sup> und befinden sich gerade in der präklinischen Erprobungsphase.



**Schema 19:** Molekülstruktur von Sulindac Sulfid (**17**).

Eine fünfstufige Totalsynthese von **17** ausgehend von Fluorbenzol wurde bereits 1977 beschrieben<sup>[117]</sup>. Aufgrund der Abwesenheit geeigneter Schwefelisotope für die molekulare Bildgebung bietet die selenanalogue Verbindung von Sulindac Sulfid und die Synthese des entsprechenden Radiotracers mit  $^{73,75}\text{Se}$  eine Alternative für die Diagnose dieser Krankheit. Die Synthese des Selenderivats ist derzeit nicht bekannt. Eine denkbare Markierung eines geschützten Vorläufermoleküls dieser Verbindung mit n.c.a.  $^{[73,75}\text{Se}]\text{SeCN}^-$  würde einen neuen potentiellen Radiotracer für die Diagnose von Alzheimer ergeben.

## 2. Problemstellung

Die Entwicklung neuer Markierungsmethoden mit Nicht-Standard PET-Nukliden bietet die Möglichkeit, die Palette neuer potentieller Radiotracer für die *in vivo* Bildgebung mit der Positronen-Emissions-Tomographie wesentlich zu erweitern. Dies ist vor allem dann von großem Interesse, wenn die nuklearen Eigenschaften bereits etablierter PET-Nuklide sich nicht für die Synthese der benötigten Tracer oder für die Untersuchung eines physiologischen Prozesses eignen. Der Positronenstrahler Selen-73 eröffnet hier insbesondere neue Chancen für die Darstellung analog markierter Schwefelverbindungen, da geeignete Schwefelisotope für die molekulare Bildgebung fehlen. Die Entwicklung neuartiger Markierungsverfahren und Radiotracer wird in solchen Fällen praktischerweise mit dem langlebigen Radionuklid Selen-75 durchgeführt. Alle bisher realisierten Markierungen mit n.c.a.  $^{73,75}\text{Se}$  betrafen ausschließlich aliphatische offenkettige Selenoether. Im Rahmen dieser Arbeit sollen zwei in präklinischer Erprobung befindliche Pharmaka mit trägerarmem Radioselen markiert, um ihre Eignung als *in vivo* Radiotracer untersuchen zu können.

Zur Durchführung der Radiosynthesen muss das für die Nuklidproduktion am Zyklotron benötigte Targetmaterial nach Literaturangaben hergestellt werden. Für die Isolierung des Radioselens, sowie dessen Extraktion in das organische Lösungsmittel Benzol, kann nach etablierten Verfahren erfolgen.

Die nicht-steroidale entzündungshemmende Substanz Sulindac Sulfid befindet sich gegenwärtig in der präklinischen Erprobungsphase hinsichtlich der Behandlung von Alzheimer-Patienten. Zunächst soll die Darstellung der bisher unbeschriebenen selenanalogen Verbindung von Sulindac Sulfid mit trägerarmem  $^{73,75}\text{Se}$  als entsprechendem Radiotracer untersucht werden. Die Einführung des Selenoethers soll hierbei mittels n.c.a.  $^{73,75}\text{Se}$ ]MeSeCN an einer entsprechenden, geschützten Vorläuferverbindung mittels einer modifizierten Grignard-Reaktion erfolgen.

Eine weitere Verbindung, Ebselen, wird derzeit als Therapeutikum neurodegenerativer Krankheiten wie Alzheimer genutzt. Für deren Darstellung wurden in der Vergangenheit bereits verschiedene Synthesewege beschrieben. Zudem wurde  $^{75}\text{Se}$ ]Ebselen bereits in einer mehrstufigen Radiosynthese mit Selen-75 in geträger-

ter Form hergestellt. Für eine Darstellung mit trägerarmem Radioselen stellt das in eine komplexe Ringstruktur eingebaute Selenatom eine besondere Herausforderung an neue Markierungsmethoden dar. Anhand von Ebselen soll daher auch grundsätzlich untersucht werden, ob trägerarmes Radioselen sich zur Darstellung komplexer Ringstrukturen eignet.

Zunächst soll eine Radiosynthese von n.c.a. [ $^{75}\text{Se}$ ]Ebselen entwickelt und hinsichtlich allgemeiner Reaktionsparameter wie Reaktionszeit und -temperatur optimiert werden. Des Weiteren soll untersucht werden, ob die Zugabe isotoper und nicht-isotoper Träger, wie Selen und Schwefel, zu einer Verbesserung der radiochemischen Ausbeute führt und ob im letzteren Fall eine Trennung der ko-produzierten Se- und S-Analogverbindungen möglich ist. Eine Übertragung der optimierten Reaktionsparameter auf Radiosynthesen mit dem kurzlebigen Positronenstrahler Selen-73 soll schließlich zu einem neuen potentiellen PET-Tracer führen.

Zur Durchführung der Radiosynthesen müssen zunächst geeignete Vorläuferverbindungen sowie für eine vergleichende chromatographische Radioanalytik inaktive Standards aller zu erwartenden trägerarmen Zielverbindungen dargestellt werden. Während Ebselen kommerziell erhältlich ist, ist das Sulindac Selenid als authentische Standardverbindung erstmalig zu synthetisieren. Die Identifizierung der radioaktiv markierten Produkte sowie die Bestimmung der radiochemischen Ausbeuten sollen schließlich mittels RHPL-Chromatographie erfolgen. Hierzu ist es notwendig, im Vorfeld geeignete chromatographische Bedingungen mit den authentischen Standards zu entwickeln.

Nach erfolgreicher Darstellung der entsprechenden trägerarmen Produkte sollen erste autoradiographische *in vitro* Experimente an Rattenhirnschnitten mit den isolierten Verbindungen schließlich Aufschluss über deren jeweilige Gewebeanreicherung geben.

### 3. Ergebnisse und Diskussion

#### 3.1. Targetaufbereitung und Isolierung von trägerarmem Radioselen

Für die Produktion des trägerarmen Radioselens wurden die protoneninduzierten Kernreaktionen  $^{75}\text{As}(p,n)^{75}\text{Se}$  und  $^{75}\text{As}(p,3n)^{73}\text{Se}^{[71]}$  ausgewählt, da sie die theoretisch höchsten Aktivitätsausbeuten ergeben. Zudem lässt sich das für die Syntheseentwicklung eingesetzte  $^{75}\text{Se}$  bei niedrigen Protonenenergien von 17 MeV an einem kleinen Zyklotron, wie dem JWS Babyzyklotron BC 1710 des INM-5, herstellen. Die Bestrahlung reinen Arsens ist aufgrund der physikalischen Eigenschaften des Elements ungeeignet, da das Targetmaterial den Temperaturen, welche durch den Protonenstrahl erzeugt werden, nicht standhalten und verdampfen würde. Somit fiel die Wahl des Targetmaterials auf eine  $\text{Cu}_3\text{As}$ -Legierung, da diese in früheren Arbeiten bereits erfolgreich für die Produktion von Radioselen verwendet wurde<sup>[77,102]</sup>.

Die Darstellung von trägerarmem  $^{[73,75]\text{Se}}$ Selens erfolgte in zwei Schritten. Zunächst wurde eine radiochemische Abtrennung der gewünschten Nuklide mittels Thermochromatographie (siehe hierzu Abb. 13 im experimentellen Teil) durchgeführt, anschließend erfolgte eine Extraktion des Radioselens in Benzol. Diese Methodik wurde ebenfalls in früheren Arbeiten entwickelt<sup>[77,102]</sup>. Jedoch stellte sich der beschriebene Sauerstoff-Gasfluss durch die Ausheizapparatur von 85 mL pro Minute als deutlich zu hoch heraus, so dass dieser für eine ausreichende Trennung verringert werden musste. Daher wurde ein  $\text{O}_2$ -Fluss von 8,5 mL pro Minute für die Abtrennung des  $^{[74]\text{As}}$ Arsens eingestellt, welcher für die anschließende Ausheizung des Radioselens nochmals auf 1,5 mL pro Minute gedrosselt wurde. Auf diese Weise konnte eine gute Separation erzielt werden. Dennoch konnte bei keiner Trennung verhindert werden, dass sich etwa 10 % des ausgeheizten Radioselens erst in der Arsenfraktion abschied und somit für die folgenden Synthesen nicht verwendet werden konnte.

Für organische Radiosynthesen musste das Radioselen dann erst mittels  $\text{SO}_2$  reduziert und schließlich in Benzol extrahiert werden. Die Reduktion erfolgte ebenfalls wie in der Literatur beschrieben, jedoch war die Extraktion des Radioselens in Benzol deutlich langsamer, als dies in früheren Versuchen beschrieben wurde. Bei

Extraktionen von Selen-75 bestand die Möglichkeit, den Extraktionsschritt länger auszuführen, um schließlich eine quantitative Gewinnung des Nuklids aus der wässrigen Phase zu erzielen. Im Fall von Selen-73 war dies nur bedingt möglich, da seine Halbwertszeit von 7,1 h eine mehrstündige Extraktion nicht erlaubt. Somit kam es bei der Aufreinigung dieses Isotops zu Ausbeuteverlusten von bis zu 40 %.

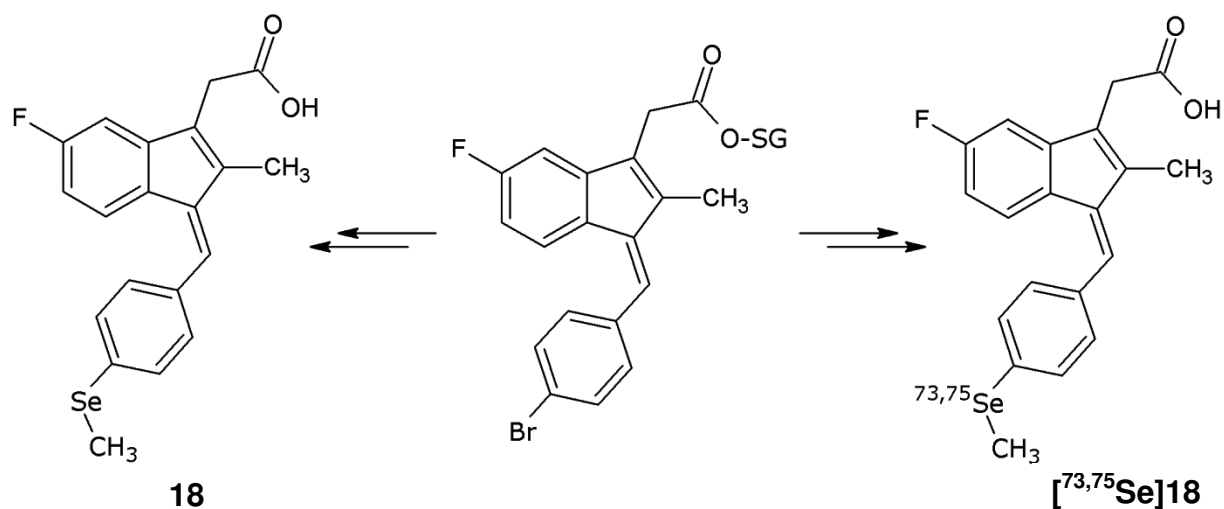
Insgesamt betrachtet, bietet die thermochromatographische Isolierung des Radioselens, so wie sie in der Literatur beschrieben ist, prinzipiell eine gute Variante das Radioselen in reiner Form zu erhalten. Dennoch konnten Ausbeuteverluste von mindestens 10 % des Radioselens bei der Ausheitzung auch nach Anpassung einiger Parameter nicht verhindert werden, so dass zusammen mit den Extraktionsverlusten fast 50 % des  $^{73}\text{Se}$  verloren gingen. Hier bietet eine nasschemische Aufbereitungsmethode möglicherweise noch Raum für eine weitere Optimierung.

### **3.2. Markierungsversuch von Sulindac Selenid**

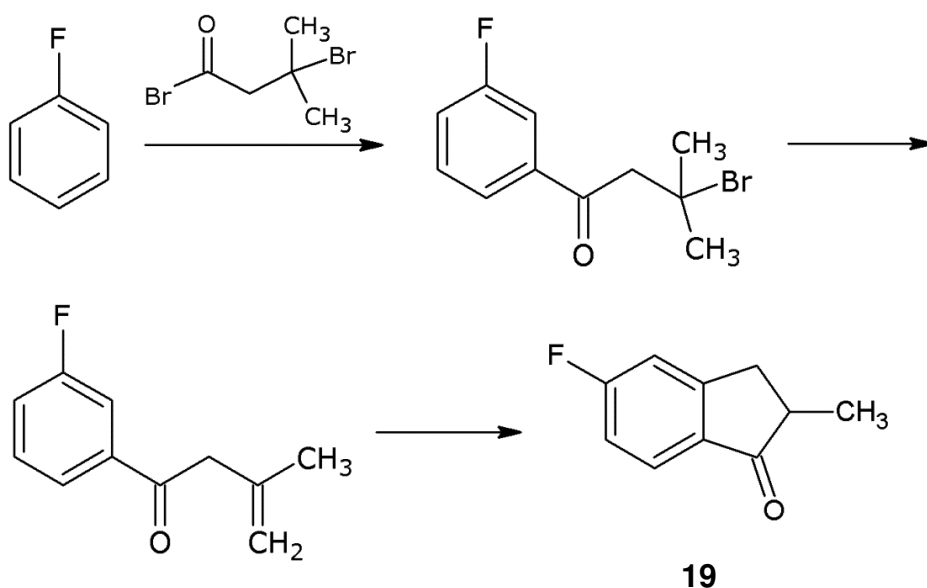
#### **3.2.1. Synthese von Markierungsvorläufern für [ $^{73,75}\text{Se}$ ]Sulindac Selenid**

Der kürzlich erschienene Demografiebericht des Bundesinnenministeriums prognostizierte, dass der Anteil älterer Menschen in den kommenden Jahren deutlich steigen wird. Es wurde vorausgesagt, dass bis zum Jahre 2060 die Gruppe der mindestens 65-Jährigen auf ca. ein Drittel der Bevölkerung angewachsen sein wird<sup>[118]</sup>. Mit steigendem Altersdurchschnitt wächst die Wahrscheinlichkeit, an Demenz und im Speziellen an Alzheimer zu erkranken, was zu steigenden medizinischen und sozialen Problemen führt<sup>[119]</sup>. Wie bereits in der Einleitung geschildert wurde, können nicht-steroidale entzündungshemmende Substanzen wie Sulindac Sulfid (**17**) in radioaktiv markierter Form als potentielle Radiotracer in der Diagnostik solcher Krankheiten dienen. Aus diesem Grund wurde die Darstellung eines mit Radioselen markierten Analogtracers durchgeführt. Die Entwicklung einer Synthese dieser Verbindung orientierte sich an einer Vorschrift für die Totalsynthese von Sulindac Sulfid<sup>[117]</sup> beginnend bei Fluorbenzol. Hierzu wurde zunächst eine geeignete Vorläuferverbindung in mehreren Stufen synthetisiert, welche dann sowohl für die makroskopische Dar-

stellung der authentischen Standardverbindung **18** als auch bei Radiosynthesen zur markierten Zielverbindung [ $^{73,75}\text{Se}$ ]**18** eingesetzt werden sollte.



**Schema 20:** Allgemeines Synthesekonzept zur Darstellung der authentischen Standardverbindung **18** und der radioaktiv markierten Zielverbindung [ $^{73,75}\text{Se}$ ]**18** ausgehend von derselben geschützten Vorläuferverbindung

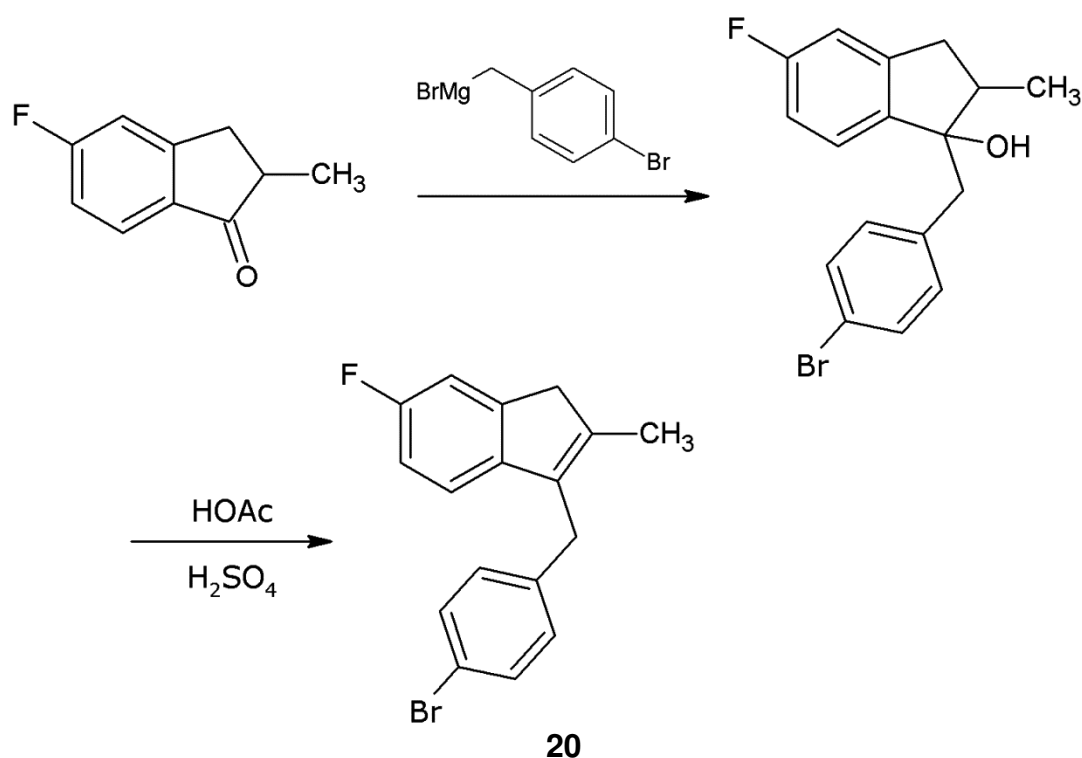


**Schema 21:**  $\text{AlCl}_3$ -katalysierte Eintopfsynthese von 5-Fluor-2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (**19**)<sup>[nach 120]</sup>.

Für die Darstellung der ersten Stufe, wurde eine bereits etablierte Vorschrift verwendet<sup>[120]</sup>. Wie in Schema 21 dargestellt bildet sich das gewünschte 5-Fluor-2-



methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (**19**) mittels einer  $\text{AlCl}_3$ -katalysierten Eintopfreaktion mit  $\alpha$ -Bromisobutyrylbromid direkt aus Brombenzol; und zwar in guten Ausbeuten. Die zugehörige Synthese ist in Schema 21 dargestellt. Obwohl die Synthese streng nach Vorschrift durchgeführt wurde, konnte nach Vakuumdestillation lediglich eine Ausbeute von 48 % erzielt werden. Eine Wiederholung der Reaktion ergab hier keine Verbesserung des Wertes, der lediglich etwas größer als die Hälfte der Literaturbeschriebenen Ausbeute von 90 % ist. Die größten Verluste der Synthese ergaben sich hierbei während des Reinigungsschrittes des Rohprodukts. Vor der Aufbereitung durchgeführte Dünnschichtchromatographien ergaben, dass die Synthese beinahe quantitativ ein zu diesem Zeitpunkt noch nicht charakterisiertes Nebenprodukt ergab, welches im Anschluss an die Vakuumdestillation noch immer zu großen Teilen in der Reaktionsmischung nachgewiesen werden konnte. Ein erneuter Versuch, das Produkt bei gesteigerten Temperaturen bis 180 °C zu destillieren, führte lediglich zu einer mäßigen Verbesserung der Ausbeute.



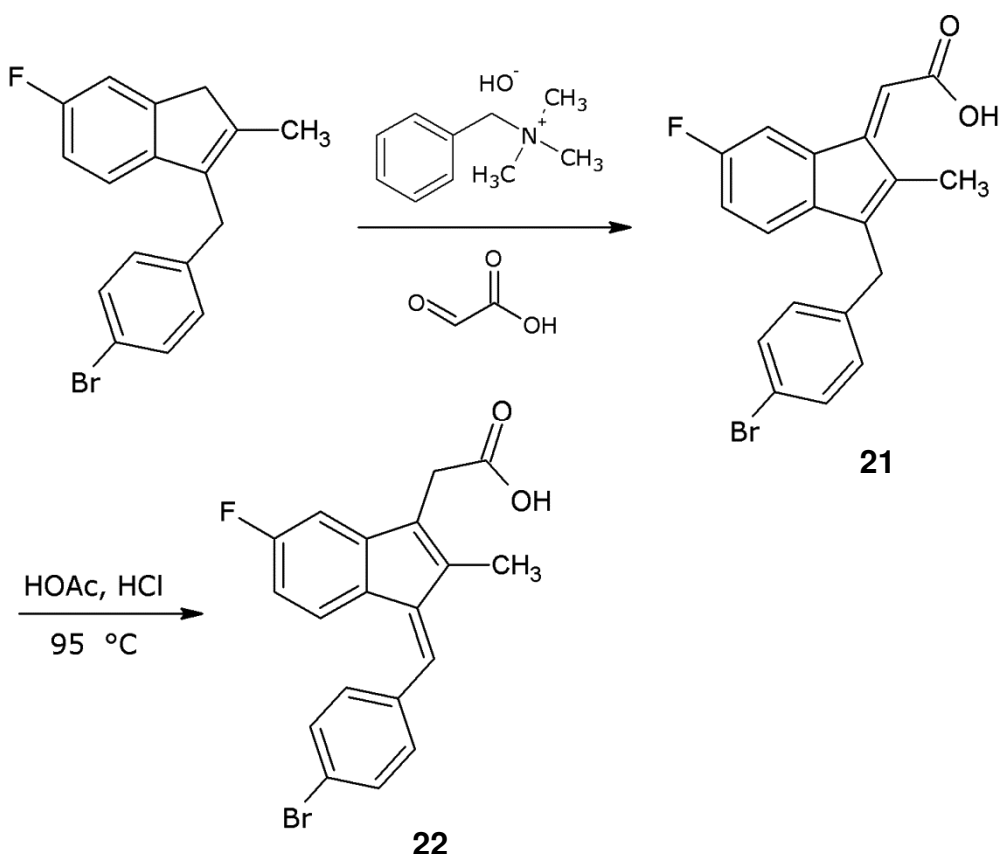
**Schema 22:** Sequentielle Eintopfsynthese von 3-(4-Brombenzyl)-6-fluor-2-methyl-1H-inden (**20**)<sup>[117]</sup>.

Die Umsetzung von Zwischenstufe **19** zu 3-(4-Brombenzyl)-6-fluor-2-methyl-1H-inden (**20**) erfolgte in einer sequentiellen Eintopfsynthese mit zwei Reaktionsschritten, welche in Schema 22, dargestellt sind. Zunächst musste das entsprechende Grignard-Reagenz aus 4-Brombenzylbromid und einem Überschuss an Magnesium gebildet werden. Zu dieser Mischung wurde die in Toluol gelöste Verbindung **19** langsam zugetropft. Für diesen Schritt wird eine Rotfärbung am Auftreffpunkt der Toluollösung beschrieben, welche sich ebenfalls mit der Bromverbindung anstelle des in der Literatur verwendeten Thioethers deutlich ausbildet, was auf ein Gelingen der Reaktion hindeutete. Somit wurden alle weiteren Reaktionsschritte ebenfalls analog der verwendeten Vorschrift durchgeführt. Die hierbei beobachteten Farbverläufe glichen stets dem Beschriebenen, was bereits vor Beendigung der jeweiligen Reaktion auf eine gute Übertragbarkeit der Reaktionsbedingungen auf die Synthese der bromierten Verbindung **20** hindeutete. Die entsprechenden Beweise wurden schließlich mittels NMR- und Massenspektroskopie erbracht.

Die Charakterisierung von Zwischenstufe **20** und deren Ausbeutebestimmung erfolgen mittels Massen- und NMR-Spektroskopie. Hierzu wurde ein Teil des Rohprodukts mittels Säulenchromatographie gereinigt. Wie für die Schwefelverbindung beschrieben kristallisierte das Produkt über Nacht aus Hexan, woraus es nochmals umkristallisiert wurde. Die so erhaltenen farblosen Kristalle konnten mit einer Ausbeute von 35 % isoliert und mittels NMR- und Massenspektroskopie charakterisiert werden. Der Schmelzpunkt der Verbindung lag geringfügig über den beschriebenen 58 – 60 °C des Thioethers, was aufgrund der etwas höheren Masse von Verbindung **20** gegenüber der Schwefelverbindung zu erwarten war.

Die Ursache der niedrigen Ausbeute dieser Stufe liegt in der für die Charakterisierung notwendigen Aufreinigung des Produkts. Ohne Reinigungsschritt ergab die Ausbeutebestimmung der Umwandlung des Rohprodukts in die folgende Zwischenstufe **21** nach zwei Reaktionsschritten ausgehend von der eingesetzten Eduktmenge für die Synthese von Verbindung **20** einen Wert von 41 %. DC-Analysen der jeweiligen Mutterlaugen zeigten, dass sich noch größere Mengen von **20** in ihnen gelöst hatten. Weitere Kristallisationsversuche führten jedoch zu keiner Verbesserung der Ausbeute.

Das restliche Rohprodukt der Substanz **20** wurde in zwei weiteren Reaktionsschritten, welche in Schema 23 dargestellt sind, zur ungeschützten Vorläuferverbindung von Sulindac Selenid **22** umgesetzt. Wie in den zuvor durchgeführten Reaktionsschritten zu Verbindung **20** wurden die verwendeten Bedingungen aus der Synthesevorschrift zur Darstellung von Sulindac Sulfid entnommen. Die so erzielten Ausbeuten lagen genau wie bei den zuvor synthetisierten Stufen erheblich unter denen, die in der Literatur für Sulindac Sulfid angegeben sind. Die Gesamtausbeute über alle vier Stufen betrug somit 8,4 %. Dennoch hat sich der Syntheseweg als einfach durchzuführende Methode erwiesen, dessen einzelne Schritte gut reproduzierbar waren, so dass er eine zuverlässige und ausreichende Darstellung des ungeschützten Vorläufers ermöglichte.

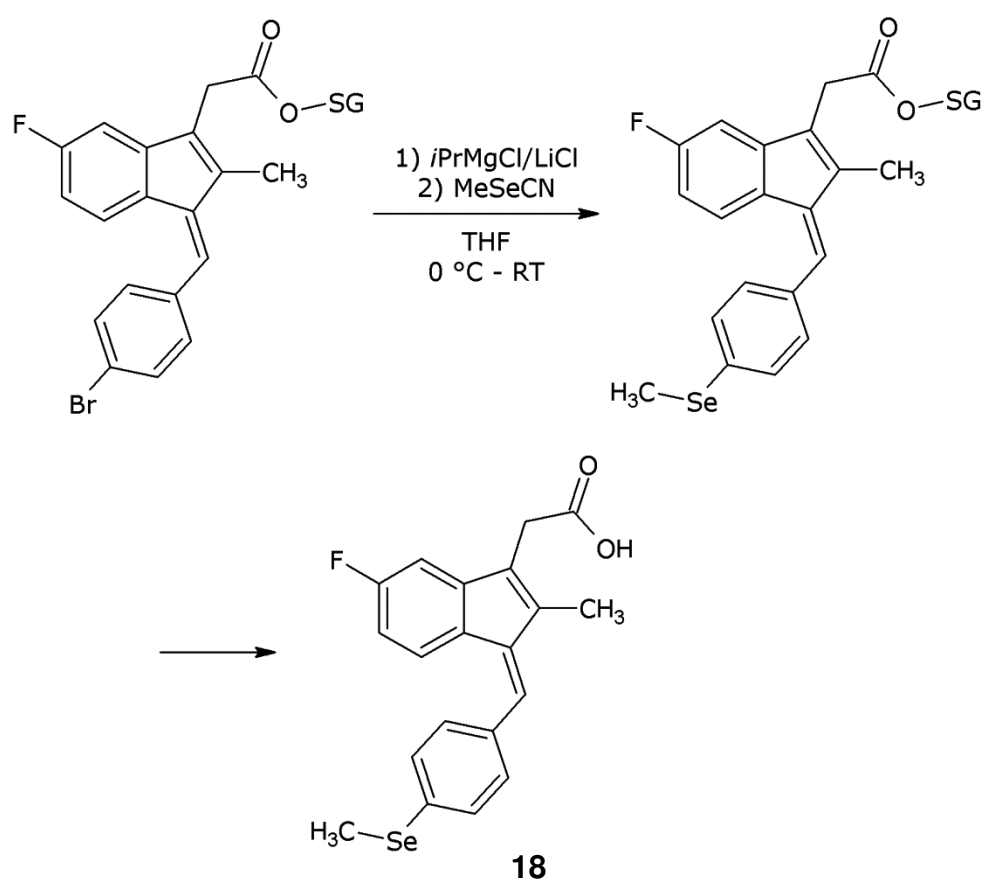


**Schema 23:** Synthese von (Z)-3-(4-Brombenzyl)-6-fluor-2-methyl-1H-indenyllessigsäure (**21**) und deren weitere Umsetzung zur ungeschützten Vorläuferverbindung **22** von Sulindac Selenid.

Für eine spätere Radio- bzw. Standardsynthese von Sulindac Selenid über eine modifizierte Grignard-Reaktion war es notwendig, die freie Säuregruppe mit einer Schutzgruppe zu maskieren, wie es in Abschnitt 3.2.2 beschrieben ist.

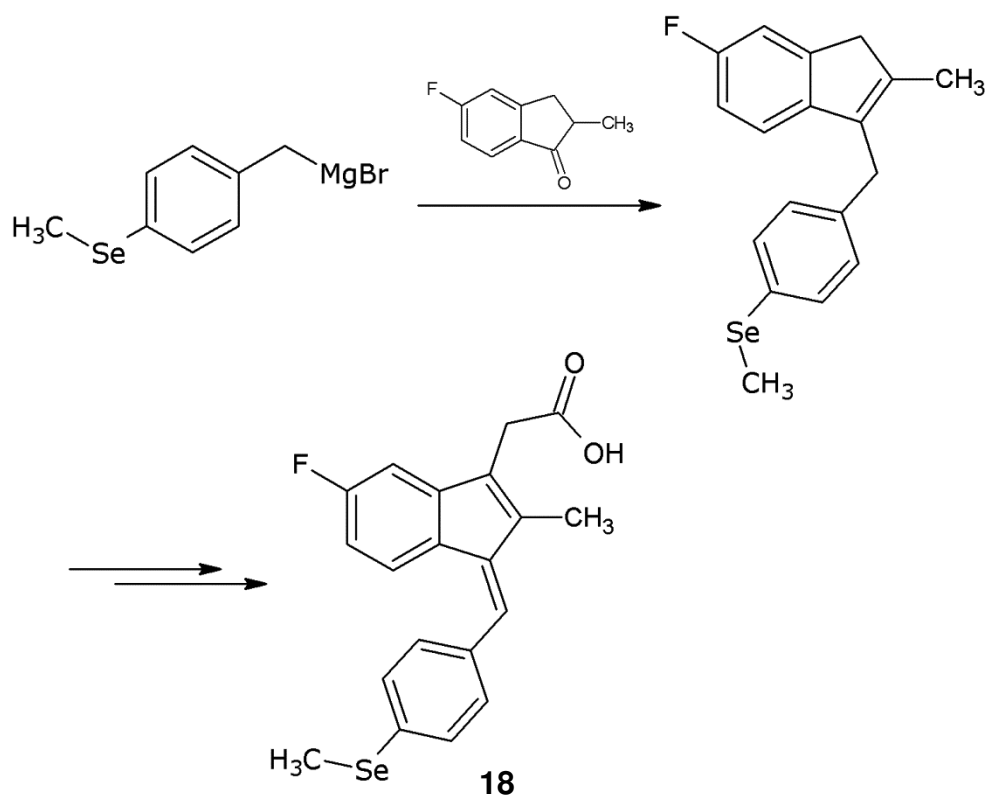
### 3.2.2. Synthese der authentischen Verbindung als Standard

Zur Darstellung der inaktiven Standardverbindung von Sulindac Selenid wurden zwei mögliche Synthesestrategien untersucht. Zunächst sollte der unsymmetrische Selenoether, wie aus der Literatur bekannt<sup>[104]</sup>, mittels einer nukleophilen Substitution mit Methylselenocyanat an einer modifizierten Grignardverbindung der in Abschnitt 3.2.1 beschriebenen Markierungsvorläufer und anschließender Entschützung der Carboxylgruppe, wie in Schema 24 dargestellt, hergestellt werden.



**Schema 24:** Synthesestrategie von Sulindac Selenid (**18**) unter Verwendung von Methylselenocyanat an einem geschützten Vorläufermolekül.

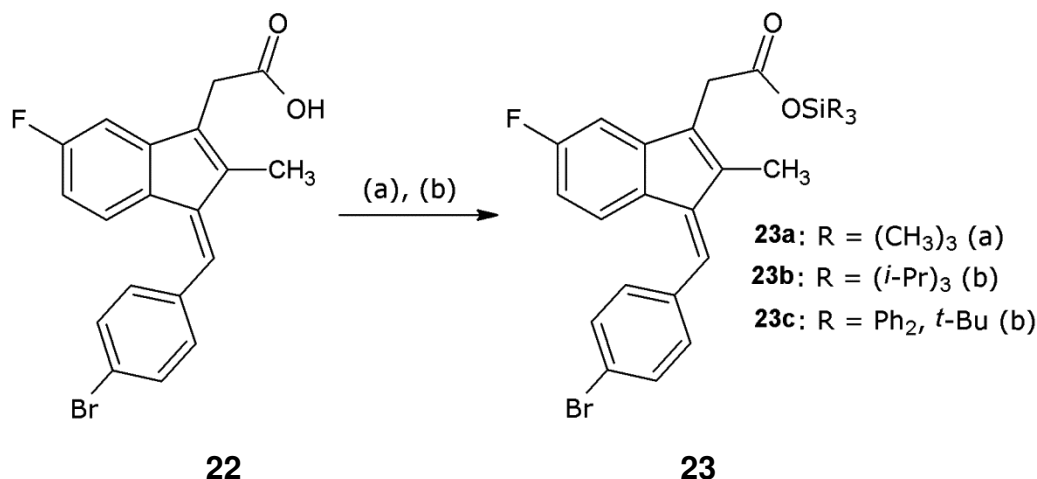
Alternativ wurde die Einführung des Selenoethers in Analogie zur Darstellung von Sulindac Sulfid, wie sie in Schema 25 gezeigt ist, untersucht. Hierbei wird die funktionelle Gruppe bereits früh in das Molekül eingefügt, wobei der Vorteil dieser Methode darin liegt, dass die weiteren Syntheseschritte der Zielverbindung wie für das Schwefelderivat beschrieben durchzuführen sind und keine Entschützung der Carboxylgruppe notwendig ist.



**Schema 25:** Synthesestrategie von Sulindac Selenid (**18**), bei welcher der unsymmetrische Selenoether über eine Grignardreaktion an 4-(Methylseleno)benzylbromid eingeführt wird.

Die Darstellung über Methylselenocyanat wurde zunächst an einem TMS-geschützten Vorläufermolekül (**23a**) getestet, da sich dieses im Anschluss an die Selenierung des aromatischen Rings schnell und quantitativ mit Tetraalkylammoniumfluorid entfernen lässt. Die Einführung der Schutzgruppe erfolgte mit TMS-Chlorid in THF unter basischen Bedingungen, wobei sich sofort nach Hinzugabe der Silylkomponente ein farbloser Niederschlag im Kolben bildete. DC-Analysen der gelb-orangen Lösung ergaben, dass nach 90 min Reaktionszeit bei Raumtempe-

ratur keine weitere Verbesserung der Ausbeute erzielen ließ. Nach Reinigung des Rohprodukts stand Verbindung **23a** als Vorläufer der Standardverbindung sowie für spätere Aktivsynthesen zur Verfügung. Die Ausbeute der Synthese lag bei 64 %.



**Schema 26:** Synthese des TMS-geschützten Vorläufermoleküls **23a** und Syntheseversuche der weiteren silylgeschützten Verbindungen **23b** und **23c**.

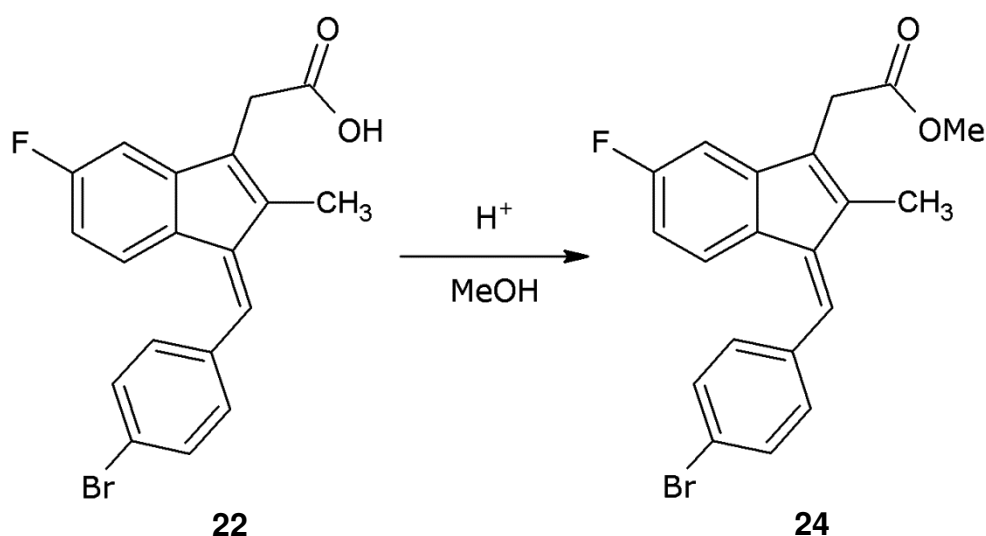
(a) 1,1 eq TMS-Cl in THF, 2,2 eq Imidazol, 25 °C, 90 min; (b) 1,1 eq TIPS-Cl bzw. TBDPS-Cl in THF, 2,2 eq Imidazol, 30 °C, 72 h;

Zunächst musste der asymmetrische Selenoether am aromatischen Ring gebildet werden. Eine Methode der Einführung verläuft über eine nukleophile Substitution mit Methylselenocyanat an einer aromatisch ausgebildeten Grignardverbindung, wie sie an einer Modellverbindung in der Literatur beschrieben ist<sup>[104]</sup>. Anstelle einer klassischen Grignard-Reaktion mit Magnesium und kleinen Mengen Iod wurde eine modifizierte Variante dieser Reaktion, bei welcher ein *i*-Propylmagnesiumchlorid-Lithiumchlorid-Komplex in THF das klassisch eingesetzte Metall ersetzt, verwendet. Die Literatur beschreibt hierzu, dass damit bei einer Vielzahl von unterschiedlichen Molekülen gute Ausbeuten mit kurzen Reaktionszeiten erzielt wurden<sup>[121]</sup>.

Die gewählten Bedingungen dieser Reaktion bewirkten jedoch hier, dass die TMS-Schutzgruppe der Verbindung **23a** bereits vor der Selenierung abgespalten wurde und somit nicht das gewünschte Produkt entstand. Um dem entgegenzuwirken, sollte die TMS-Gruppe durch sterisch anspruchsvollere Silylschutzgruppen, welche unter den verwendeten Bedingungen stabil sind, ersetzt werden. Die Synthesen

der Trialkylsilyl-geschützten Vorläuferverbindungen sind in Schema 26 dargestellt. DC-Analysen dieser Synthesen ergaben jedoch, dass es selbst nach 72 h Reaktionszeit weder mit der Triisopropylsilyl- (TIPS) noch mit der *t*-Butyldiphenylsilylgruppe (TBDPS) zu einer Umsetzung kam. Somit wurden die Vorläufermoleküle mit Silylschutzgruppe für die weitere Entwicklung der Synthese nicht weiter in Betracht gezogen.

Nachdem sich die Wahl einer Silylschutzgruppe für die Darstellung der Vorläuferverbindung als ungeeignet erwies, musste eine alternative Gruppe zur Maskierung der Carboxylgruppe gefunden werden. Carbonsäuren lassen einfach in ihre korrespondierenden Methylester überführen, welche später verhältnismäßig leicht wieder aus dem Molekül entfernt werden können. Daher wurde, wie in Schema 27 dargestellt, eine Veresterung unter Zugabe von katalytischen Mengen Schwefelsäure in Methanol angestrebt. Nach 3 h im Rückfluss wurde mittels DC-Analyse eine beinahe quantitative Umsetzung von Verbindung **22** zu ihrem Methylester **24** festgestellt, welcher mit über 95 % Ausbeute isoliert werden konnte.



**Schema 27:** Synthese der Methylester-geschützten Vorläuferverbindung **24**.

Die Umsetzung von **24** zum gewünschten Selenoether erfolgte wie zuvor für Molekül **23a** beschrieben. Nach Zugabe des Magnesiumkomplexes war eine Veränderung der Lösung hin zu einem dunklen, nicht definierbaren Farbton erkennbar. Die Lösung wurde eine Stunde bei 0 °C rühren gelassen. Parallel zur Bildung der modifi-

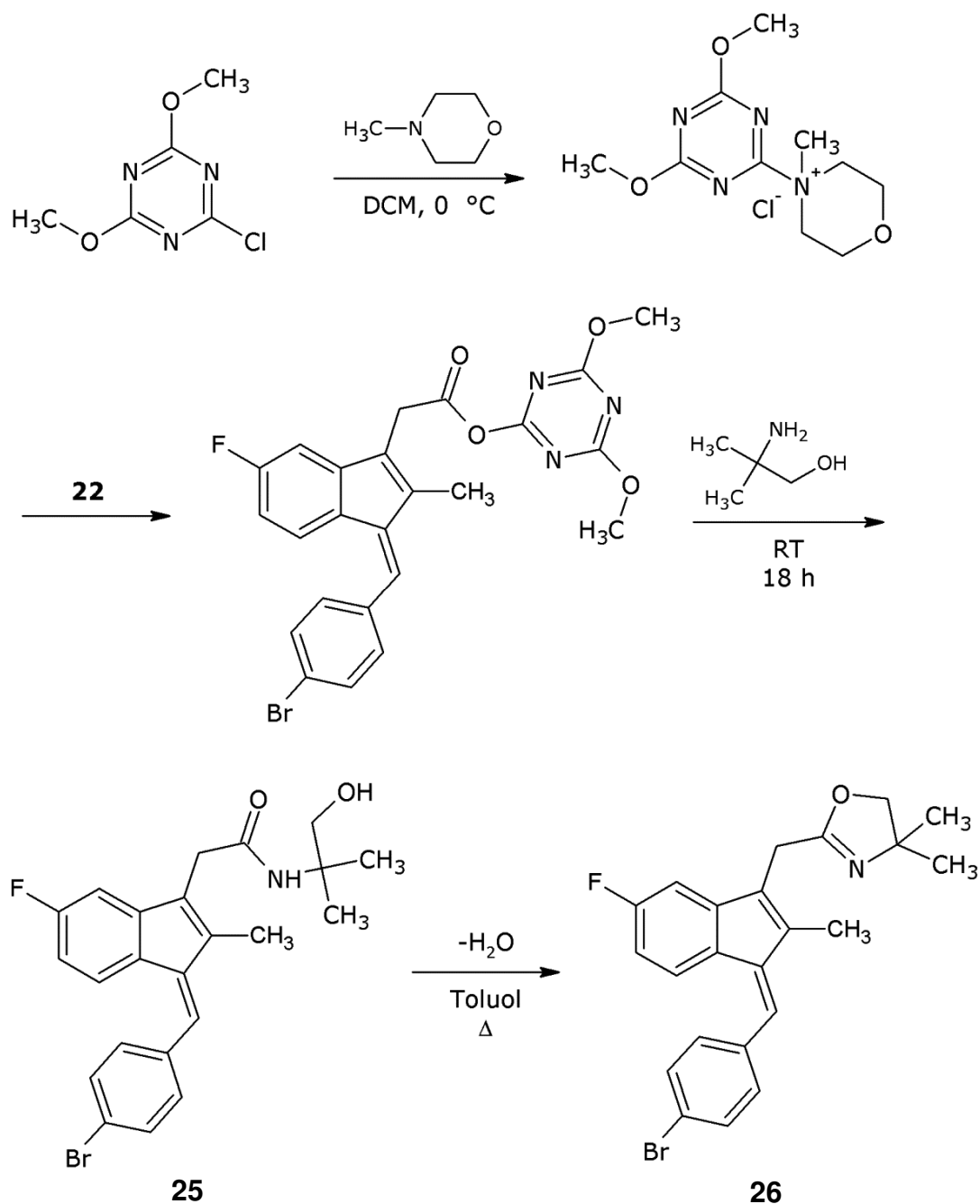
zierten Grignard-Verbindung wurde Kaliumselenocyanat mit Methyltriflat zu Methylselenocyanat (**27**) umgesetzt. Da dieses aufgrund seiner Instabilität nicht isoliert werden konnte, musste es auf einer EN-Kartusche fixiert und über Trockenkartuschen zur Reaktionsmischung gegeben werden, woraufhin sich gelb-orange färbte. Die Analytik des so gewonnenen Feststoffs ergab, dass es sich ausschließlich um das eingesetzte Edukt handelte, welches keine Reaktion mit dem zugegebenen Methylselenocyanat eingegangen war. Wiederholte Syntheseversuche ergaben dasselbe Ergebnis. Es wurde angenommen, dass die Ursache des Misserfolgs erneut in der Wahl einer ungeeigneten Schutzgruppe lag. Aus diesem Grund wurden keine weiteren Synthesen mit **24** zur Darstellung von Sulindac Selenid durchgeführt.

Im Folgenden sollte die Wahl einer ungeeigneten Schutzgruppe als Grund für weitere Fehlschläge ausgeschlossen und eine Gruppe in **22** eingeführt werden, welche sowohl die Carbonyl- als auch die Hydroxyfunktion der Carbonsäure maskiert. Die Literatur beschreibt hierzu, dass 2-Alkyl-1,3-oxazoline diese Eigenschaften erfüllen<sup>[122]</sup>. Eine milde Methode ihrer Einführung geht von 2-Chlor-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin aus, welches unter Kühlung mit *N*-Methylmorpholin und anschließender Zugabe der zu schützenden Carbonsäure zunächst das entsprechende 2-Acyloxy-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazinderivat ergibt. Dessen Umsetzung mit 2-Amino-2-methyl-1-propanol bei Raumtemperatur führt schließlich zur gewünschten Oxazolin-geschützten Verbindung<sup>[123]</sup>. Nach beschriebener Durchführung der Synthese konnte hingegen nicht das erwartete, Oxazolin-geschützte Molekül **26** gewonnen werden. Stattdessen reagierte das Acyloxyderivat mit 2-Amino-2-methyl-1-propanol zum entsprechenden offenkettigen Amid **29**. Dessen Überführung in Verbindung **30** erfolgte schließlich, indem **25** für 60 h in Toluol mit katalytischen Mengen Essigsäure in einem Wasserabscheider zum Rückfluss erhitzt wurde. Die DC-Analyse der Reaktionsmischung ergab, dass sich in diesem Zeitraum lediglich ein kleiner Teil der eingesetzten Verbindung **25** weiter umsetzen ließ. Somit betrug die Gesamtausbeute des erhaltenen Produkts **26** über beide Stufen lediglich ca. 12 %. Die zweistufige Synthese von **26** über dessen 2-Acyloxy-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazinderivat ist in Schema 28 dargestellt.

Folgereaktionen zum entsprechenden Methylselenoderivat führten auch in diesem Fall zu keinem erkennbaren Erfolg. Damit die Darstellung des Methylselenocyanats als mögliche Fehlerquelle ausgeschlossen werden konnte, wurde dieses mittels



DC-Analyse untersucht. Der erhaltene  $R_f$ -Wert zeigte das gleiche Laufverhalten, wie dieses in der Literatur für die entsprechende Verbindung angegeben ist<sup>[124]</sup>, so dass von dessen Bildung ausgegangen werden muss. Eine genauere Identifizierung der Verbindung war aufgrund ihrer Instabilität jedoch nicht möglich.



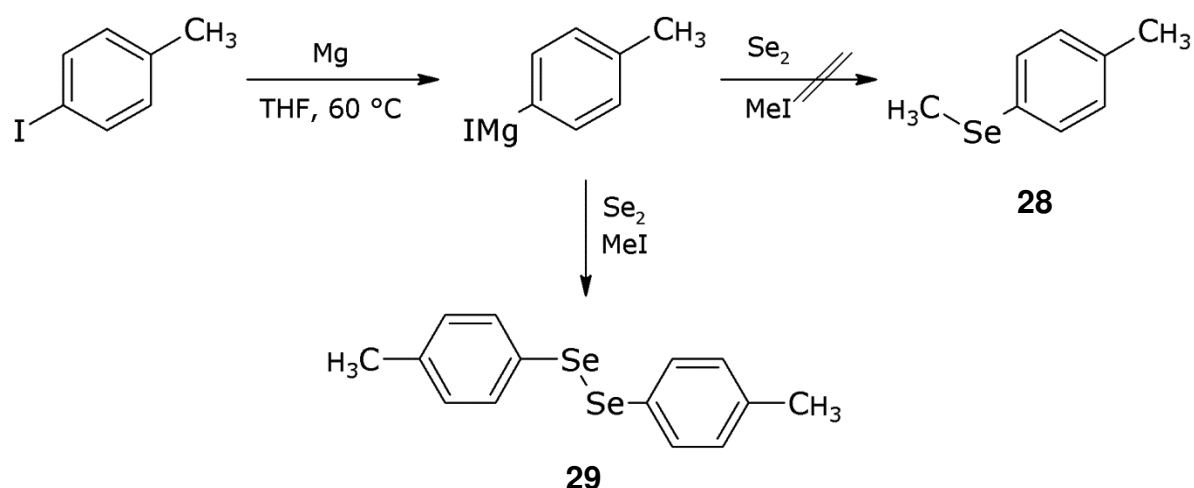
**Schema 28:** Darstellung der Oxazolin-geschützten Vorläuferverbindung **26**.

Des Weiteren wurde die Zugabe des auf der EN-Kartusche fixierten Selenocyanats als mögliche Fehlerquelle untersucht. Da die modifizierte Grignard-Reaktion noch erheblich empfindlicher gegenüber Wasser reagiert, wurde zunächst angenommen, dass die Trockenkartuschen das Wasser während der Zugabe des Selenocyanats nicht quantitativ zurückhalten können und es so zu einer Hydrolysisierung der Grignard-Verbindung kommt. Nachdem im Massenspektrum des isolierten Produkts das eindeutige Brom-Isotopenmuster zu erkennen war, kann eine Hydrolysisierung des Intermediats ausgeschlossen werden. Weil es mit keiner der getesteten Vorläuferverbindungen möglich war, den gewünschten Methylselenoether in die jeweiligen Moleküle einzuführen und die Darstellung einer Modellverbindung mit Trifluoressigsäureanhydrid ebenfalls scheiterte, wird stattdessen angenommen, dass sich das metallorganische Intermediat nicht bildet und der gewählte Syntheseweg somit nicht praktikabel ist.

Alternativ zu den oben aufgeführten Synthesen wurde daher untersucht, ob sich **22** in Analogie zu der in Abschnitt 1.9 erwähnten Aufbausynthese von Sulindac Sulfid darstellen lässt. Hierzu war es zunächst erforderlich, die selenanaloge Verbindung des kommerziell erhältlichen 4-(Methylthio)benzylbromids zu synthetisieren. Da dessen Vorstufe, 4-(Methylseleno)toluol (**32**), ebenfalls nicht kommerziell erwerblich war, musste dieses zunächst dargestellt werden.

In der Literatur wird die Synthese von **28** über eine sequentielle Eintopfsynthese beschrieben<sup>[125]</sup>. Nachdem dort im ersten Reaktionsschritt aus 4-Bromtoluol das entsprechende Grignardreagenz mit Magnesiumspähnen hergestellt wurde, konnte nach Insertierung elementaren Selens die Verbindung **28** durch Zugabe von Methyljodid dargestellt werden. Synthesen, welche streng nach Vorschrift durchgeführt wurden, führten jedoch nicht zur Bildung des gewünschten Grignardreagenz. Eine Steigerung der Reaktivität sollte daher durch den Einsatz von 4-Iodtoluol anstelle des Bromderivats als Ausgangsmaterial erzielt werden, was nach Aufarbeitung des Gemischs und finaler Säulenchromatographie schließlich einen leuchtend gelben Feststoff mit 20 % Ausbeute ergab. Hingegen wird das Aussehen des Produkts in der Literatur als eine farblose Flüssigkeit, welche sich rasch unter Lichteinfall zersetzt, beschrieben<sup>[126]</sup>.

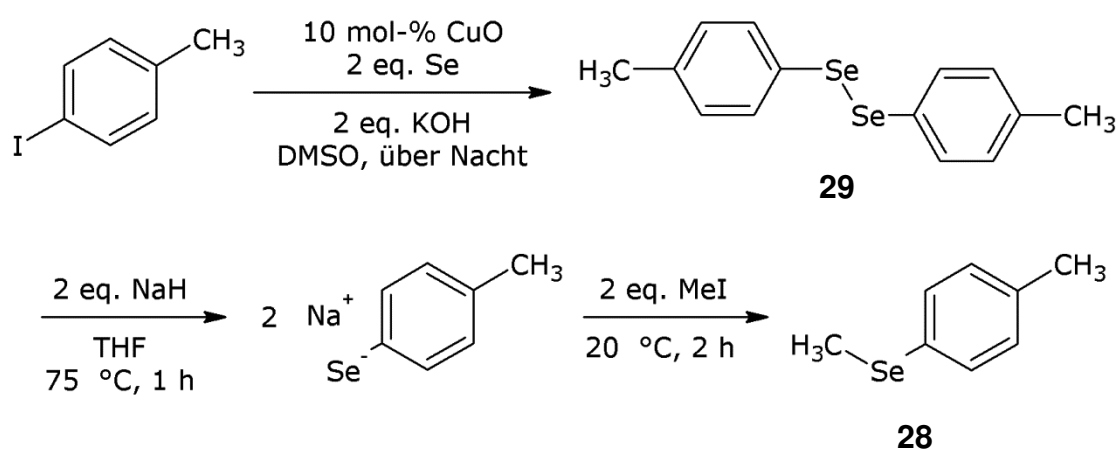
Die Analytik des Produkts ergab in der Tat wie in Schema 29 dargestellt, dass sich im Verlauf der Reaktion nicht **28** sondern dessen korrespondierendes Diselenid (**33**) gebildet hatte. Die Literatur beschreibt diese Reaktion ausschließlich in Gegenwart eines Oxidationsmittels<sup>[127]</sup>, so dass bei der Bildung des falschen Produkts eine Beteiligung des zur Initialisierung der Grignard-Reaktion zugegebenen Iods und eine Reaktion des Iodderivats angenommen wurde, welches anstelle des beschriebenen 4-Bromtoluols eingesetzt wurde. Für eine Beseitigung dieser Fehlerquelle wurde daher die klassische Grignard-Reaktion durch deren modifizierte Variante mit *i*-Propylmagnesiumchlorid als Metallquelle und 4-Bromtoluol als Edukt ersetzt. Doch auch nach diesem Verfahren ließ sich hier lediglich Verbindung **28** als ungewolltes Produkt isolieren.



**Schema 29:** Syntheseversuch von 4-(Methylseleno)toluol (**28**), bei dem anstelle des gewünschten Produkts ausschließlich dessen korrespondierendes Diselenid (**29**) gebildet wurde.

Eine alternativer Syntheseweg beschreibt die Umsetzung des Diselenids **29** mit NaH und anschließender Methylierung zu zwei Äquivalenten **28** in guten Ausbeuten<sup>[128]</sup>. Nachdem die Ausbeuten des für die Reaktion benötigten Diselenids zuvor recht gering waren, wurde dieses nach Literaturangaben mittels einer CuO-katalysierten Reaktion unter basischen Bedingungen<sup>[129]</sup> erneut hergestellt. Wie beschrieben konnte **29** auf diese Weise beinahe quantitativ synthetisiert werden. Des- sen weitere Umsetzung führte schließlich, wie in Schema 30 gezeigt, zu 4-

(Methylseleno)toluol. Dieses zersetzt sich unter Lichteinfall sehr schnell, so dass die Reinigung des Produkts mittels Vakuumdestillation unter Lichtausschluss erfolgen musste. Hierbei kam es zu erheblichen Ausbeuteverlusten, weil sich ein erheblicher Teil des entstandenen Produkts nicht aus der Reaktionsmischung überdestillieren ließ. Versuche, das im Kolben verbliebende Rohprodukt mittels Säulenchromatographie zu reinigen, führte zu dessen Zersetzung. Somit lag die Endausbeute des resultierenden roten Öls bei lediglich 20 % ausgehend von 4-Iodtoluol.



**Schema 30:** Darstellung von 4-(Methylseleno)toluol (**28**) über Bis(4-methylphenyl)diselenid (**29**).

Für den weiteren Syntheseverlauf der Standardverbindung war Zwischenprodukt **28** zu dessen korrespondierendem Benzylbromid umzusetzen. Der klassische Weg einer benzyllischen Bromierung verläuft radikalisch mit *N*-Bromsuccinimid (NBS) als Bromquelle und 2,2'-Azo-bis(2-methylpropionitril) (AIBN), welches als Initiator für die Radikal-Kettenreaktion dient, in Tetrachlorkohlenstoff ab<sup>[130]</sup>. Die Durchführung dieser Reaktion resultierte jedoch in keiner Umsetzung des Edukts. Da von einigen Selenverbindungen wie beispielsweise dem Ebselen bekannt ist, dass diese im menschlichen Körper als Radikalfänger fungieren, wird ein Zusammenhang zwischen dem eingesetzten Edukt und der gescheiterten Synthese angenommen. Ein Beleg dieser Hypothese konnte bisher allerdings experimentell nicht erhärtet werden.

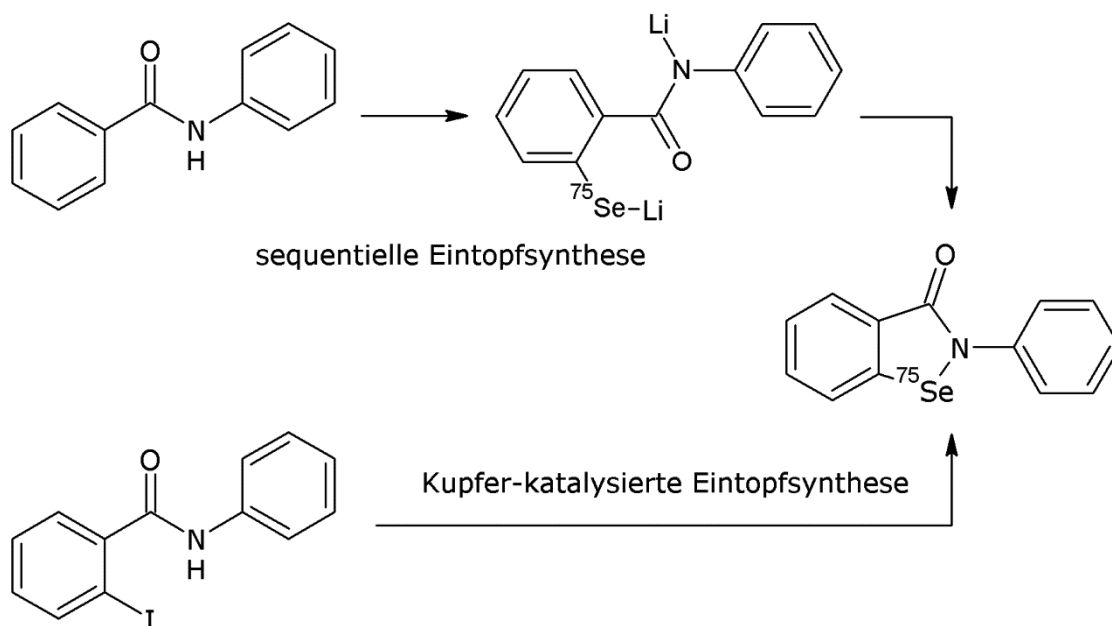
Da alle vorgenommenen Unternehmungen, das für die Aufbausynthese von Sulindac Selenid benötigte 4-(Methylseleno)benzylbromid darzustellen, scheiterten, wurde der weitere Syntheseweg nicht mehr verfolgt. Nachdem es ebenfalls nicht

möglich war, die Standardverbindung über Methylselenocyanat herzustellen, wurde im Rahmen dieser Arbeit keine radiochemische Synthesemethode zur Darstellung von [ $^{75}\text{Se}$ ]**22** entwickelt, da dies ohne inaktive Referenz für die Detektierung trägerarmer Produkte mittels vergleichender Radiochromatographie nicht sinnvoll war.

### 3.3. Darstellung von [ $^{73,75}\text{Se}$ ]Ebselen

Wie in den Abschnitten 1.8.1 und 1.8.2 bereits beschrieben, wurden in der Vergangenheit bereits mehrere Methoden zur Einführung von Radioselen in organische Moleküle entwickelt. Nachdem zunächst lediglich geträgerte Radiosynthesen zu den gewünschten Produkten führten, konnten schließlich trägerarm Radioselen-markierte Moleküle über polymergestützte Reaktionen<sup>[83,100]</sup> oder Selenocyanide<sup>[104]</sup> synthetisiert werden. Jedoch beschränkte sich die Palette der trägerarm markierten Radiopharmaka bisher auf die Darstellung offenkettiger Selenoether. Der Einbau trägerarmen Radioselens in eine komplexe Ringstruktur, wie sie bei Ebselen (**16**) zu finden ist, wurde bisher noch nicht beschrieben. Zwar ließ sich die Verbindung mittels einer geträgerten Radiosynthese bereits darstellen<sup>[114]</sup>, aufgrund des Weges über intermediäre Diselenide ist eine trägerarme Darstellung auf diesem Weg jedoch nicht möglich.

Die Entwicklung einer trägerarmen Synthesestrategie für [ $^{75}\text{Se}$ ]**16** sowie der entsprechend benötigten radioanalytischen Verfahren wurde mit dem langlebigen Selenisotop  $^{75}\text{Se}$  durchgeführt, da es hierfür einige Vorteile gegenüber  $^{73}\text{Se}$  besitzt. Es lässt sich an einem kleinen Zyklotron produzieren, was eine deutlich einfachere Zugänglichkeit des Isotops ermöglicht. Zudem erlaubt seine Halbwertszeit von 120 d eine Vielzahl von Radiosynthesen aus einer Produktionscharge. Wie in der Einleitung erläutert, zerfällt das Nuklid zu 100 % mittels Elektroneneinfang (EC) unter Emission einiger niederenergetischer Gammalinien, womit die Strahlenbelastung des Anwenders niedrig gehalten wird. Die optimierten Bedingungen wurden schließlich zur Darstellung eines potentiellen PET-Tracers auf trägerarme Radiosynthesen mit  $^{73}\text{Se}$  übertragen. Ein entsprechendes Konzept zur allgemeinen Darstellung von n.c.a. [ $^{75}\text{Se}$ ]Ebselen ist in Schema 31 skizziert.



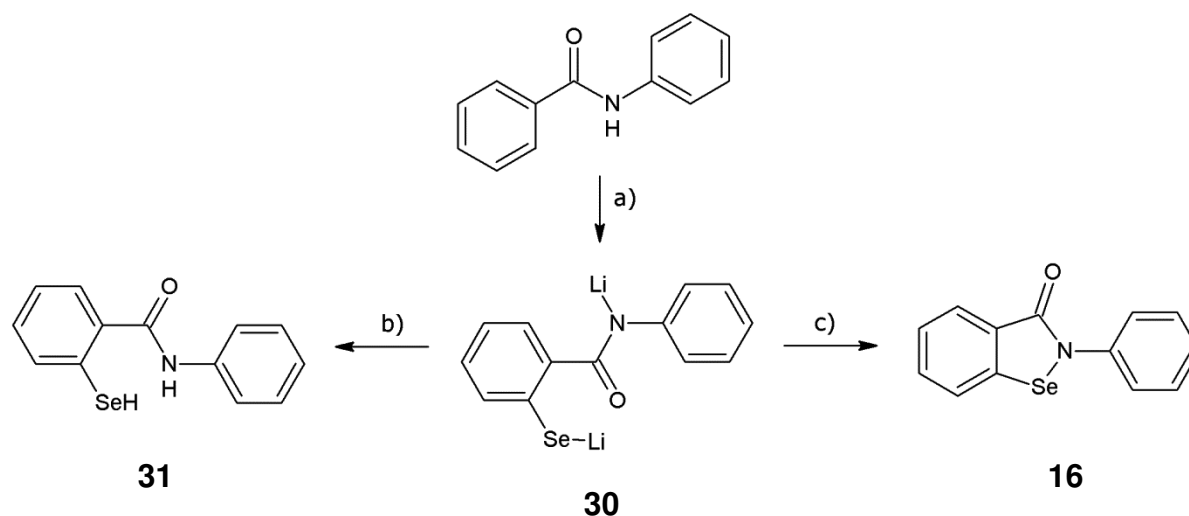
**Schema 31:**      Synthesekonzepte für die Darstellung von n.c.a. [ $^{75}\text{Se}$ ]Ebselen.

### 3.3.1. Synthese der inaktiven Standards

Die Darstellung von Ebselen (**16**), welches als inaktive Standardverbindung für die Identifizierung eines trägerarmen Aktivprodukts mittels Co-Chromatographie dient, erfolgte über die in Schema 16 beschriebene sequentielle Eintopfsynthese. In der zugehörigen Literatur findet sich kein Hinweis auf eine intermediäre Ausbildung eines Diselenids<sup>[112]</sup>, so dass die Methode potentiell auch für eine trägerarme Radiosynthese verwendet werden kann. Des Weiteren lässt sich das benötigte Ausgangsmaterial kommerziell erwerben und muss Vorfeld der Synthese nicht aufwändig dargestellt werden.

Entsprechend Schema 16 wurde ausgehend von Benzanilid durch Zugabe von 2 Äquivalenten *n*-Butyllithium zunächst das korrespondierende Dianion hergestellt. Wie aus der Literatur bekannt ist, invertieren die Chalkogene Schwefel, Selen und Tellur schnell in eine ausgebildete Kohlenstoff-Lithium-Bindung<sup>[131]</sup>. Somit bildete sich Dianion **30** nach Zugabe elementaren Selens innerhalb von 30 min als eine nun bräunliche Lösung. Dieses wurde nun zu zwei unterschiedlichen Standardverbindungen weiter umgesetzt. Die Synthese von Ebselen (**16**) aus Dianion **30**, wie sie in Schema 32 dargestellt ist, wurde streng nach Literaturvorschrift durchgeführt<sup>[112]</sup>. Der

finale oxidative Ringschlusses erfolgte wie beschrieben mit  $\text{CuBr}_2$  in der Kälte. Die hierbei erzielte Ausbeute lag mit 46 % jedoch deutlich unter dem Literaturwert von 63 %. Die Identifizierung des Produkts erfolgte schließlich mittels Massen- und NMR-Spektroskopie. Nachdem die Synthese nach Vorschrift durchgeführt wurde, hätte der Ausbeuteunterschied erheblich geringer ausfallen müssen. Doch es wird angenommen, dass ein Teil der ausgebildeten Selen-Kohlenstoff-Bindungen, wie unten für Verbindung **31** ausgeführt, durch die Einwirkung von Licht bereits vor dem finalen Ringschluss gebrochen wurden.



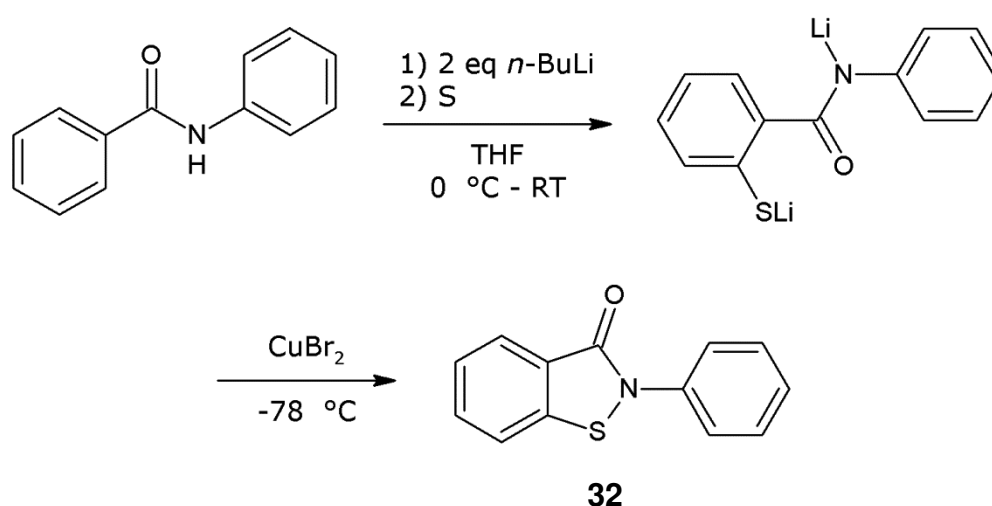
**Schema 32:** Synthese von Ebselen (**16**) und des offenkettigen Selenol (**31**) aus Dianion **30** zur Darstellung inaktiver Standardverbindungen, welche für die Identifizierung trägerarmer Aktivprodukte mittels Co-Chromatographie dienen.

a) (1.) 2 eq BuLi bei 0 °C, (2.) Se bei RT; b) 1 % AcOH; c) 2 eq  $\text{CuBr}_2$  bei -78 °C  $\rightarrow$  RT.

Für die Darstellung des offenkettigen Selenols (**31**) wurde die orange-braune Lösung der Verbindung **30** mit einprozentiger Essigsäure gequentscht und 15 min bei Raumtemperatur (RT) rühren gelassen. DC-Analysen ergaben, dass es zu einer Umsetzung des eingesetzten Edukts kam. Das DC-Laufverhalten der neuen, unbekannten Verbindung änderte sich in einer Weise, die auf eine deutlich gesteigerte Polarität des Produkts hinweist. Dies spricht für eine zwischenzeitliche Ausbildung des gewünschten Selenols, wofür der Beweis jedoch nicht erbracht werden konnte, da die Isolierung des resultierenden Produkts auch nach mehrmaliger Synthese nicht möglich war. Versuche, **31** mittels Säulenchromatographie in sauberer Form zu erhalten, führten zu einer Abspaltung der eingeführten Selenolgruppe vom aromati-

schen Ring durch Luftsauerstoff und Lichteinfall. Die folgende Produktanalyse mittels Massen- und NMR-Spektroskopie konnte daher lediglich das eingesetzte Edukt in sauberer Form nachweisen. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass sich die Methode grundsätzlich für die Bindung der Selenolgruppe an den aromatischen Ring und somit zur Darstellung von **31** eignet, da die Einführung des Selenatoms bei der Ebselensynthese auf gleichem Wege erfolgte.

Durch die Verwendung von Schwefel als nichtisotopem Träger während der Aktivsynthesen wurde wie unten in den Abschnitten 3.3.2 und 3.3.3 beschrieben neben dem gewünschten [ $^{73,75}\text{Se}$ ]Ebselen dessen inaktives Schwefelderivat (**32**) gebildet. Um die Verbindung eindeutig im HPL-Chromatogramm identifizieren und eine mögliche Trennmethode beider Derivate entwickeln zu können, war es notwendig, sie ebenfalls zu synthetisieren. Analog zur oben beschriebenen Synthese von Ebselen erfolgte die Darstellung von **32** über eine  $\text{CuBr}_2$ -induzierte Zyklisierung des schwefelanalogen Dianions von **30**, wie in Schema 33 dargestellt. Die hierbei verwendeten Reaktionsschritte wurden ebenfalls aus der Literatur entnommen und gleich denen der Ebselensynthese durchgeführt. Nach Reinigung des Rohprodukts konnte das Schwefelderivat mit einer moderaten Ausbeute von 42 % isoliert werden, was nur geringfügig von den beschriebenen 44 % des Literaturwertes abwich.



**Schema 33:** Synthese des Schwefelanalogs (**32**) von Ebselen.



### 3.3.2. Radiosynthesen von [ $^{75}\text{Se}$ ]Ebselen

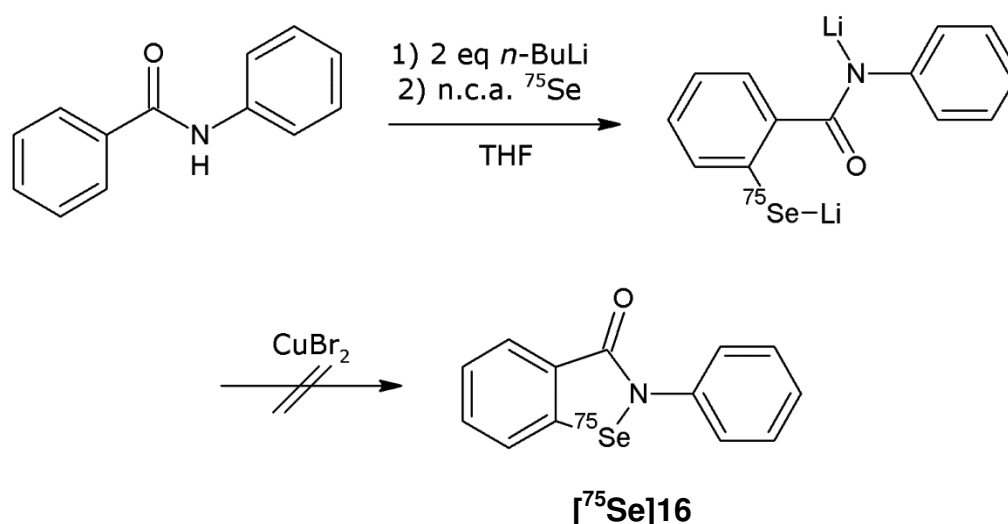
Nachdem die inaktiven Standards somit für eine Identifizierung eines möglichen Aktivprodukts zur Verfügung standen, wurden zwei der bereits in der Einleitung beschriebenen etablierten Ebselensynthesen auf ihre Eignung zur Darstellung von [ $^{75}\text{Se}$ ]Ebselen untersucht und deren Ergebnisse miteinander verglichen. Da für beide Wege keine Ausbildung eines zwischenzeitlichen Diselenids angenommen wird, sollte eine trägerarme Radiosynthese auch nach beiden Methoden möglich sein.

#### *Sequentielle Eintopfsynthese von [ $^{75}\text{Se}$ ]Ebselen*

Da sich bereits die inaktive Standardverbindung mittels der sequentiellen Eintopfsynthese darstellen ließ, wurden die Reaktionsparameter für eine trägerarme Radiosynthese von [ $^{75}\text{Se}$ ]**16**, wie sie in Schema 34 beschrieben ist, passend verändert. Anstelle einer Eintopfreaktion wurde die Synthese auf zwei Wheaton V-Vials aufgeteilt. Die bei diesen Reaktionsgefäßen üblicherweise verwendeten Silikonsepten werden vom Benzol der  $^{75}\text{Se}$ -Lösung mit der Zeit zerstört. Deswegen wurde die Ausgangsverbindung zunächst mit 2 Äquivalenten *n*-BuLi zum korrespondierenden Dianion in THF umgesetzt, bevor die Reaktionsmischung in das zweite Vial gegeben wurde, in welchem bereits die benzolische  $^{75}\text{Se}$ -Lösung vorgelegt war (vergleiche Abschnitt 3.1) und das Reaktionsgefäß mit einem PTFE-beschichteten Septum verschlossen. Die hierbei eingesetzte Eduktmenge von 25  $\mu\text{mol}$  orientierte sich an gängigen Praktiken in der Radiochemie.

Der folgende Reaktionsschritt umfasste den oxidativen Ringschluss mit  $\text{CuBr}_2$ , welcher laut Literatur bei einer Temperatur von  $-78\text{ }^\circ\text{C}$  durchzuführen ist. Eine solch niedrige Temperatur konnte bei der Radiosynthese jedoch nicht verwendet werden, da sich das verwendete Radioselen in einer benzolischen Lösung befindet und das entsprechende Lösungsmittel seinen Festpunkt bei  $5,5\text{ }^\circ\text{C}$  hat. Dieser wird durch das vorhandene doppelte Volumen an THF zwar herabgesetzt, die Lösung erstarrte aber dennoch im benötigten Temperaturbereich. Somit wurde die Reaktionsmischung im Eisbad auf  $0\text{ }^\circ\text{C}$  herunter gekühlt, bevor das Oxidationsmittel hinzugegeben wurde.

Nach den beschriebenen zwei Stunden Reaktionszeit wurde der gesamte Inhalt des Vials auf einprozentige Essigsäure gegeben. Nach Zugabe von Diethylether wurde die wässrige Phase im Scheidetrichter abgetrennt und das organische Lösungsmittel im Vakuum entfernt, um die Produkte in HPLC-Laufmittel aufnehmen und mittels Radio-HPLC analysieren zu können. Weil dieses Vorgehen mit Ausbeuteverlusten behaftet und zeitaufwändig ist, wurde stattdessen eine C18-Kartuschenabtrennung der wasserlöslichen Reaktionsbestandteile durchgeführt. Die auf der Kartusche fixierten organischen Verbindungen konnten dann mit Methanol eluiert und die Lösung mittels Radio-HPLC analysiert werden. Vergleiche mit dem inaktiven Standard zeigten jedoch, dass unter den verwendeten trägerarmen Bedingungen kein [ $^{75}\text{Se}$ ]16 gebildet wurde.



**Schema 34:** Sequentielle Eintopfsynthese von [ $^{75}\text{Se}$ ]Ebselen, wobei sich das gewünschte Produkt [ $^{75}\text{Se}$ ]16 jedoch nicht bildet.

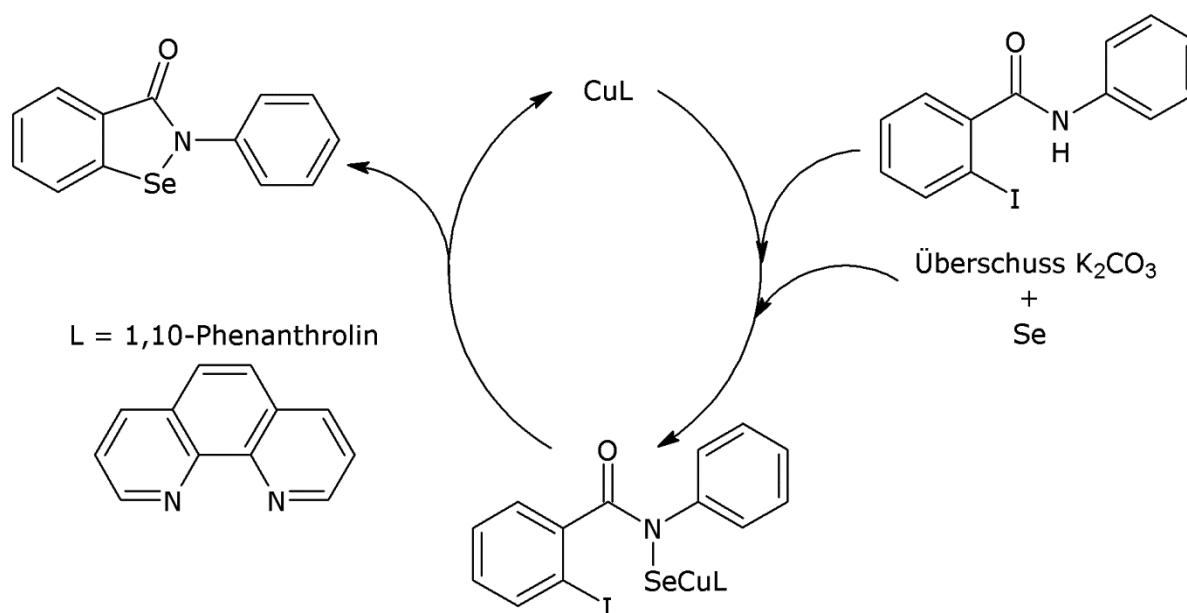
Die Bildung organischer Monoselenverbindungen funktioniert vielfach über ein intermediär gebildetes Diselenid. Es wurde angenommen, dass es sich bei der sequentiellen Eintopfsynthese ebenfalls so verhält und somit eine trägerarme Radiosynthese aus statistischen Gründen nicht möglich ist. Testweise wurden Reaktionen mit grauem Selen als isotopem Träger und mit Schwefel als nichtisotopen Träger durchgeführt. Laut Literatur lassen sich beide Derivate unter gleichen Bedingungen mit unterschiedlichen Ausbeuten darstellen. Die Analytik der geträgerten Radiosyn-

thesen zeigte allerdings, dass weder die Zugabe von Selen noch die von Schwefel zum gewünschten Produkt führten und diese Methode sich somit ebenfalls nicht für die Darstellung von [ $^{75}\text{Se}$ ]Ebselen eignet.

### *Kupfer-katalysierte Radiosynthese von [ $^{75}\text{Se}$ ]Ebselen*

Als eine alternative Synthesemethode für das gewünschte Produkt [ $^{75}\text{Se}$ ]**16** bieten Übergangsmetall katalysierte Reaktionen potentiell passende Parameter. Sie liefern oftmals in kurzer Zeit Produkte in guten Ausbeuten, was hinsichtlich der kurzen Halbwertszeit von Selen-73 eine der Hauptanforderungen darstellt. Zudem laufen diese Reaktionen monomolekular ab, was eine trägerarme Darstellung ermöglichen sollte.

Die ebenfalls in der Einleitung vorgestellte Kupfer-katalysierte Synthese von Ebselen<sup>[113]</sup>, deren „Katalysezyklus“ in Schema 35 gezeigt ist, bietet die Möglichkeit, das gewünschte Produkt in guten Ausbeuten zu erhalten. Zudem sind mit CuI als Metallkatalysator und 1,10-phenanthrolin als verwendetem Liganden die eingesetzten Materialien im Gegensatz zu Platinmetall katalysierten Reaktionen kostengünstig zu erwerben.

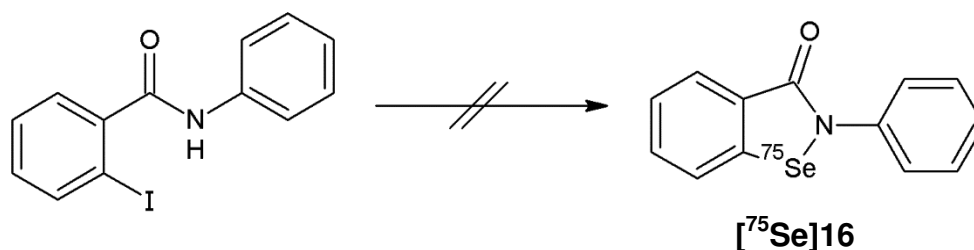


**Schema 35:** Kupfer-katalysierten Darstellung von Ebselen<sup>[113]</sup>.

Die makroskopische Darstellung von Ebselen erfolgt mit 25 mol-% Katalysator in 8 h Syntheszeit, gefolgt von weiteren 3 h, in denen die Reaktionsmischung mit gesättigter NaCl-Lösung gequentscht wird. Die Zugabe der wässrigen Lösung führt zu einem Abbruch der katalysierten Reaktion und ermöglicht eine Abtrennung des gewünschten Produkts von den wasserlöslichen Substanzen im Scheidetrichter. Für Synthesen mit n.c.a. Radioselen mussten hier ebenfalls einige Parameter der Reaktion angepasst werden. Des Weiteren mussten sowohl die Reaktionszeit als auch die Zeit des Quenschens der Reaktionsmischung, hinsichtlich einer späteren Radiosynthese mit Selen-73 reduziert werden. Die beschriebene Syntheszeit von 8 h liegt bereits oberhalb der Halbwertszeit des PET-Nuklids und würde zu hohen Aktivitätsverlusten führen. Weitere 3 h für das anschließende Quentschen und die finale Aufreinigung des trägerarmen Produkts hätten zur Folge, dass bereits 65 % des eingesetzten Selen-73 bei Reaktionsende physikalisch zerfallen wären. Aus diesem Grund wurde die Syntheszeit zunächst auf 4,5 h verringert. Zusammen mit weiteren 2 h für das Quentschen und die anschließende Aufreinigung des Produkts liegt die Gesamtdauer im Bereich einer Halbwertszeit von Selen-73 und eignet sich so für die Darstellung von [ $^{73}\text{Se}$ ]Ebselen.

Genau wie bei der sequentiellen Eintopfsynthese wurde das verwendete Radioselen in benzolischer Lösung zu der Reaktionsmischung gegeben. Die hierbei eingesetzte Aktivitätsmenge betrug zwischen 50 und 80 kBq in 1 mL Benzol, was verglichen mit den 600  $\mu\text{L}$  DMF, in denen der Kupferkomplex im Vorfeld der Reaktion gebildet wurde, einen deutlichen Benzolüberschuss darstellt. Versuche, in denen das Benzol vor Reaktionsbeginn im Vakuum abgezogen wurde, führten zu keiner Bildung des gewünschten Produktes, so dass dieses Vorgehen nicht weiter verfolgt wurde. Da der Siedepunkt von Benzol jedoch mit 80 °C deutlich unter den beschriebenen 110 °C Reaktionstemperatur liegt, wurde die Synthese in einem 5 mL Spitzkolben mit Dimrothkühler durchgeführt. Nachdem die Analytik der ersten Radiosynthesen nachwies, dass die Bildung des gewünschten Produkts nicht stattgefunden hatte, wurde die Darstellung von [ $^{75}\text{Se}$ ]**16** mittels einer Erhöhung der Reaktionszeit versucht. Experimente mit Reaktionszeiten zwischen 6 und 14 h führten jedoch nicht zur Bildung des richtigen radioaktiven Produktes. Nachdem mit Erhöhungen der Reaktionstemperatur auf bis zu 150 °C ebenfalls keine Verbesserung erzielt werden konnten, wur-

den weitere Ansätze unter trägerarmen Bedingungen verworfen, wie sie in Schema 36 skizziert sind.



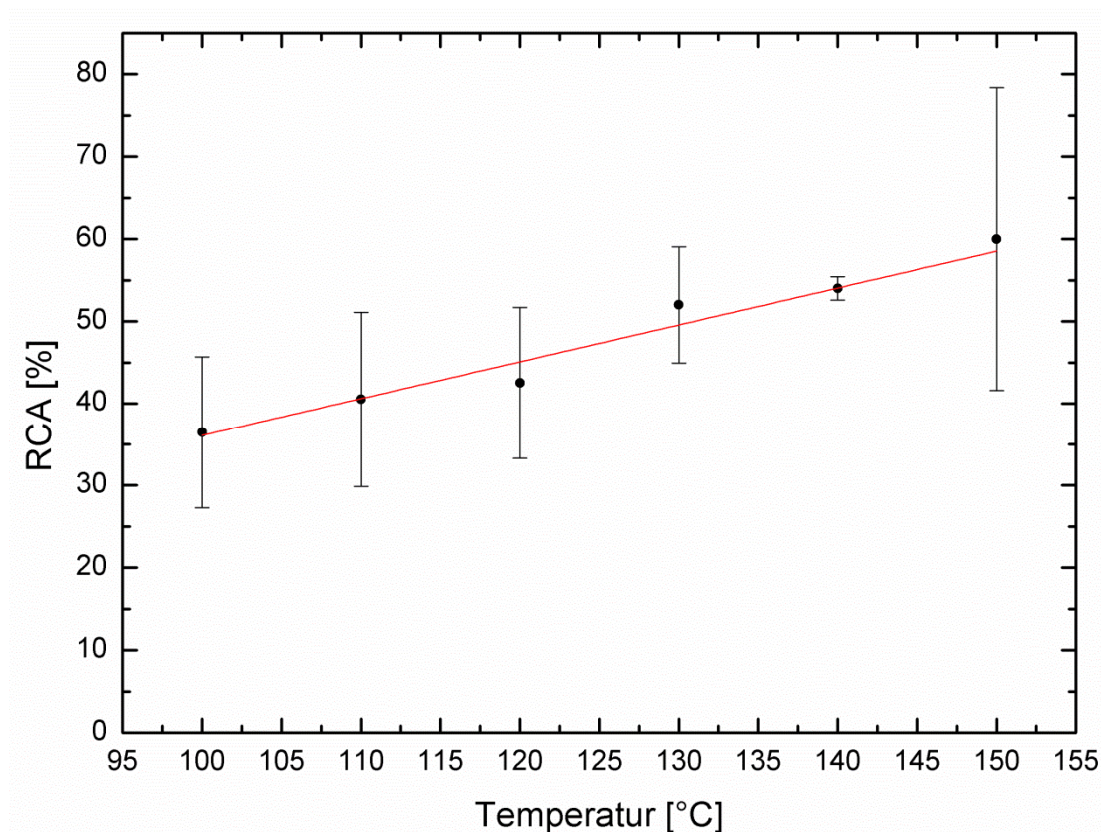
**Schema 36:** Kupferkatalysierte Synthese von [<sup>75</sup>Se]Ebselen unter trägerarmen Bedingungen.

CuI, 1,10-Phenanthrolin, DMF, n.c.a. <sup>75</sup>Se<sup>0</sup> in 1 mL Benzol, Überschuss K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 6 – 14 h, 110 – 150 °C.

Damit überprüft werden konnte, ob sich die Zielverbindung über die katalytische Reaktion darstellen lässt, wurde der Reaktionsmischung etwas weniger als ein Äquivalent isotopen Trägers beigelegt. Genau wie bei den trägerarmen Ansätzen wurden die Parameter dieser Synthesversuche hinsichtlich der Reaktions- und Quenschzeit sowie dem Benzolzusatz gegenüber der Literatur verändert. Die Analyse der mittels Kartuschenabtrennung isolierten organischen Verbindungen zeigte schließlich, dass auf diese Weise c.a. [<sup>75</sup>Se]Ebselen erstmals über einen metallkatalysierten Syntheseweg dargestellt werden konnte und die nicht optimierte radiochemische Ausbeute (RCA) bereits bei akzeptablen 33 % lag. Nach weiteren Versuchen unter gleichen Bedingungen, konnte die RCA schließlich auf 41 ± 11 % verbessert werden.

Im Folgenden wurde eine Optimierung der radiochemischen Ausbeute angestrebt. Da die Reaktionszeit aufgrund der zuvor beschriebenen Gründe hierfür nicht verlängert werden sollte, wurde zunächst die Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeute von der Reaktionstemperatur untersucht. Der gewählte Temperaturbereich lag zwischen 100 und 150 °C. Mit Senkung der Temperatur sollte geprüft werden, ob eine Reproduktion der erzielten Ausbeuten bei mildernden Bedingungen möglich ist. Die daraus resultierenden Ergebnisse lagen mit einer RCA von 35 ± 9 % zwar im Fehlerbereich der zuvor erreichten Ausbeuten, ließen mit ihren etwas kleineren Werten jedoch darauf schließen, dass eine weitere Temperatursenkung zu noch schlechteren Ausbeuten führen würde. Daher wurden keine Radiosynthesen mit Reaktions-

temperaturen unterhalb von 100 °C durchgeführt. Im Gegenzug dessen wurde vermutet, dass eine Temperaturerhöhung zu besseren radiochemischen Ausbeuten führt. Der Beleg dieser Annahme ist in Abb. 5 dargestellt.



**Abb. 5:** Temperaturabhängigkeit der radiochemischen Ausbeuten von c.a. [ $^{75}\text{Se}$ ]Ebselen über die Kupfer-katalysierten Reaktion (siehe Schema 35).

$n = 3$ ; 25  $\mu\text{mol}$  Katalysator; 25  $\mu\text{mol}$  Benodanil; 20  $\mu\text{mol}$  Se; 0,6 mL DMF; 1 mL benzolische  $^{75}\text{Se}$ -Lösung; 37,5  $\mu\text{mol}$   $\text{K}_2\text{CO}_3$ ; 4,5 h Reaktionszeit; 2 h quenschen der Reaktionsmischung.

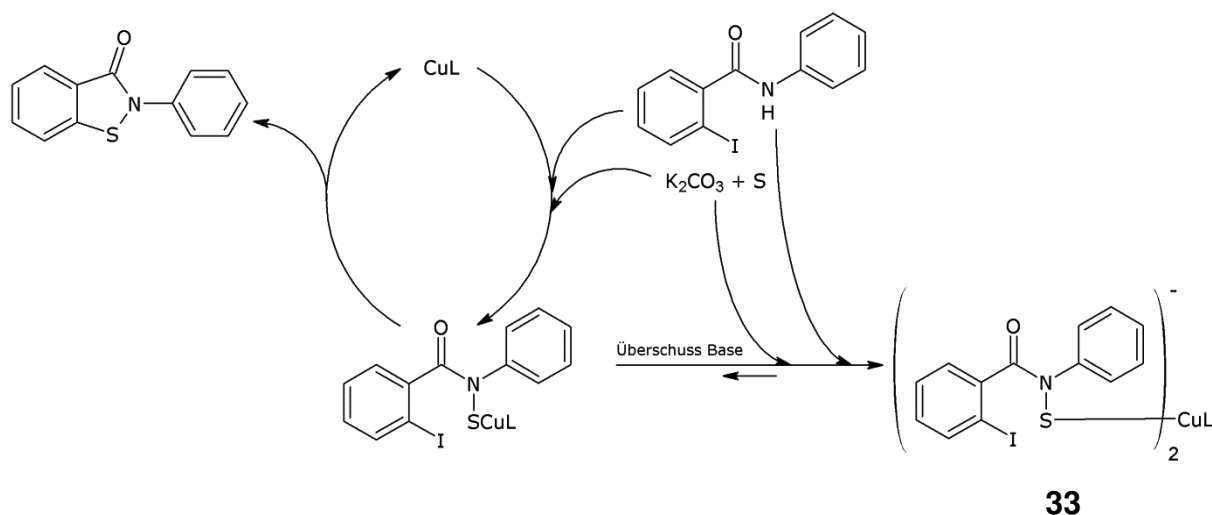
Mit steigender Temperatur von jeweils 10 °C konnte bis zur maximalen untersuchten Reaktionstemperatur von 150 °C eine Verbesserung der radiochemischen Ausbeuten auf  $60 \pm 18$  % erzielt werden. Oberhalb dessen wurden aufgrund des Siedepunkts von DMF keine weiteren Synthesen durchgeführt. Auffällig an den dargestellten Werten von 140 und 150 °C ist deren stark variierende Reproduzierbarkeit. Nachdem die vier zuvor gemessenen Werte einen recht ähnlichen Fehlerbereich auswiesen, stieg die Reproduzierbarkeit der radiochemischen Ausbeuten bei 140 °C

deutlich an. Mit Annäherung an den Siedepunkt von DMF war hingegen eine Verschlechterung der Reproduzierbarkeit, ebenso wie dies bei 150 °C eingetreten ist, zu erwarten. Nachdem die mittleren Ausbeuten bei 150 °C ihren höchsten Wert erreichten, wurden alle folgenden Optimierungsschritte der geträgerten Radiosynthese bei dieser Temperatur durchgeführt.

Bei vielen Übergangsmetall-katalysierten Reaktionen ist es notwendig, sie unter wasserfreien Bedingungen und Schutzgasatmosphäre ablaufen zu lassen. Feuchtigkeit kann leicht zu hohen Ausbeuteverlusten bis hin zu einem Scheitern der gewünschten Reaktion durch systematische Fehler führen. Aus diesem Grund wurde die verwendete Reaktion auf ihre Wasserverträglichkeit hin untersucht. Zunächst wurde auf eine Schutzgasatmosphäre verzichtet und die Radiosynthese an Luft durchgeführt. Hierbei konnte keine Verschlechterung der radiochemischen Ausbeuten beobachtet werden. Weiter wurde die Toleranz gegenüber größeren Mengen Wasser untersucht. Anstelle des wasserfreien Carbonats wurde 1 mL einer 1 M wässrigen Kaliumcarbonatlösung als Base bei der Reaktion verwendet. Es wurde erwartet, dass ein solch hoher Wasseranteil zur Deaktivierung des eingesetzten Katalysators und somit zu einer verminderten Bildung des gewünschten Produktes führen würde. Die verwendete Reaktion zeigte jedoch eine sehr hohe Toleranz gegenüber Wasser, so dass es auch hiermit möglich war, **[<sup>75</sup>Se]16** darzustellen. Zwar kam es in diesem Fall zur Bildung diverser, bisher nicht aufgetretener Nebenprodukte, welche die Produktausbeute erheblich verringerte, dennoch konnte eine hohe Stabilität der verwendeten Reaktion gegenüber Luft und Wasser nachgewiesen werden.

Wie oben bereits beschrieben, ließ sich **[<sup>75</sup>Se]16** unter trägerarmen Bedingungen nicht darstellen. Die Hinzugabe von isotopem Träger führte zwar zu der Bildung der radioaktiv markierten Zielverbindung, doch wurde die spezifische Aktivität auf diese Weise stark herabgesetzt, was bei späteren medizinischen Anwendungen zu unerwünschten Effekten führen kann. Nichtisotope Träger bieten oftmals die Gelegenheit, Trägereffekte ohne eine Verringerung der spezifischen Aktivität zu erzielen. Wie in der Einleitung bereits ausgeführt, eignen sich hierfür homologe Substanzen besonders, wobei sich im Fall von Selen natürlich Schwefel anbietet. Eine kürzlich erschienene Publikation der Arbeitsgruppe, welche schon die Kupfer-katalysierte Synthese von Ebselen entwickelt hatte, beschreibt eine lediglich leicht abgewandelte Synthesestrategie für die Darstellung des schwefelanalogen Derivats<sup>[132]</sup>, welche in

Schema 37 dargestellt ist. Ein früherer Vergleich dieser Verbindung mit Ebselen ergab bereits, dass sie biologisch nicht die gleiche Aktivität besitzt<sup>[133]</sup>. Falls eine Analogie dieser Beobachtung bei späteren Untersuchungen von neurodegenerativen Krankheiten mittels PET eintreten sollte, würde sich eine schwefelunterstützte Synthesemethode für die Darstellung des Radiopharmakons eignen, auch wenn die schwefelanaloge Verbindung sich nicht abtrennen ließe.



**Schema 37:** Katalysezyklus der kupferkatalysierten Darstellung des Schwefelanalogs von Ebselen<sup>[132]</sup>.

Verglichen mit der Synthese von Ebselen weichen die beschriebenen Reaktionsparameter für die Darstellung des Schwefelderivats in einigen Punkten ab. Mit Blick auf die durchzuführenden Radiosynthesen bieten die beschriebenen Reaktions- und Quenchzeiten von 3 h bzw. 15 min einen großen Vorteil gegenüber der bisher verwendeten Darstellung. Des Weiteren darf die verwendete Base nun nicht mehr im Überschuss eingesetzt werden, da es ansonsten zur Verlagerung einer Gleichgewichtsreaktion kommt, bei der sich zwei Eduktmoleküle unter Ausbildung einer negativen Ladung an den Kupferkomplex binden. Diese Verbindung wird als nicht reaktiv beschrieben, so dass es zu keiner Bildung des gewünschten Produkts kommt.

Damit eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse aus Radiosynthesen mit nichtisotopem Träger mit jenen zuvor durchgeführten gegeben ist, wurden zunächst identische Reaktionsparameter verwendet. Hierbei zeigte sich, dass eine direkte Übertragbar-



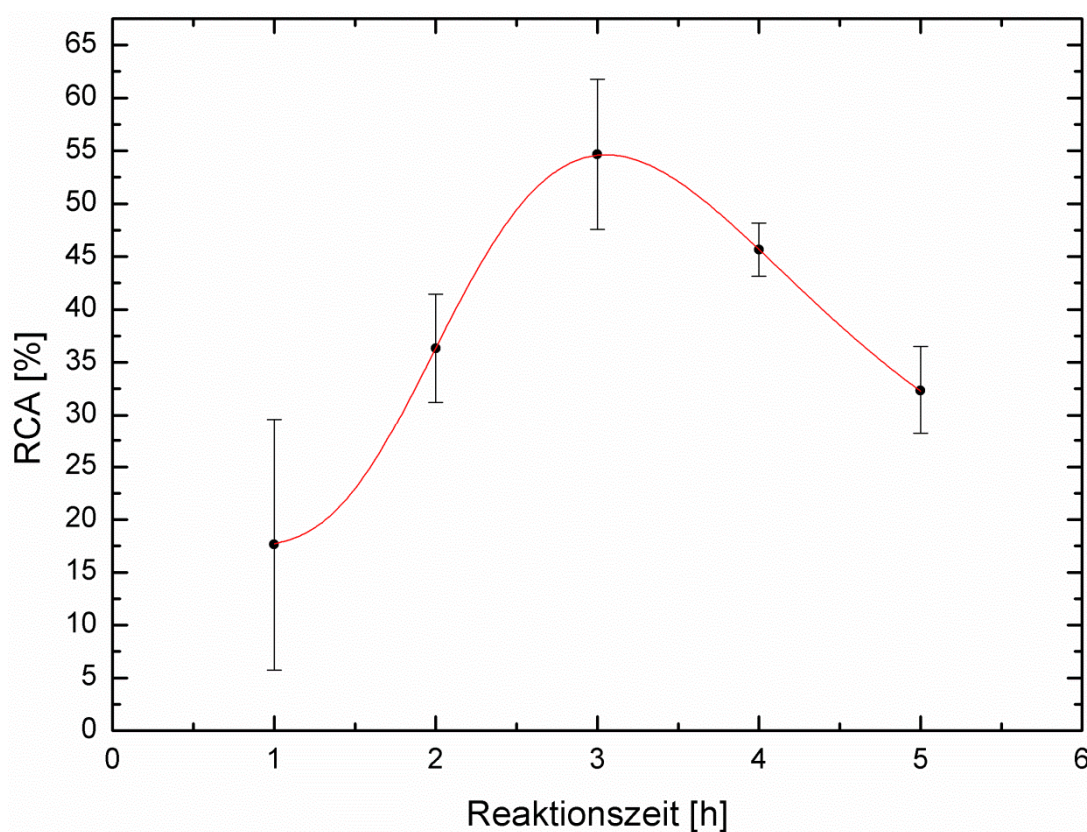
keit zwischen beiden Synthesen nicht möglich ist, da erste Radiosynthesen von [ $^{75}\text{Se}$ ]**16** keine Produktbildung ergaben. Weil nicht bekannt war, ob diese Reaktion die gleiche Toleranz gegenüber Feuchtigkeit besitzt, wurde die Synthese unter Argonatmosphäre unter ansonsten gleichen Bedingungen durchgeführt. Die Analytik dieser Radiosynthese ergab, dass n.c.a. [ $^{75}\text{Se}$ ]Ebselen mit geringer radiochemischer Ausbeute gebildet wurde. Zudem besaßen Ebselen und dessen Schwefelanalogon im HPL-Chromatogramm leicht unterschiedliche Retentionszeiten, was nach Veränderung des verwendeten Laufmittels eine vollständige Trennung beider Verbindungen erlaubt.

Anschließend wurde untersucht, ob sich eine Erhöhung der radiochemischen Ausbeuten und eine Verbesserung der Reproduzierbarkeit der Reaktion durch Steigerung der eingesetzten Edukt-, und Basenmenge um 50 % auf 37,5  $\mu\text{mol}$  erzielen lässt. Es wurde angenommen, dass die zuvor eingesetzte Schwefelmenge vergleichsweise großen Schwankungen unterlag und teilweise in leichtem Überschuss zur Reaktionsmischung vorlag. Aus statistischen Gründen kommt es in solchen Fällen schließlich zu einem starken Abfall der radiochemischen Ausbeute mit stets schwankenden Werten. Mehr Eduktmenge sollte in diesem Fall zu einer verbesserten Fehlertoleranz der eingewogenen Schwefelmenge führen. Diese Veränderung führte zu einer schlagartigen Anhebung der Ausbeuten mit einer guten Reproduzierbarkeit der Ergebnisse.

Wie bereits erwähnt, ist in der Literatur für die Synthese des Schwefelderivats eine Synthesezeit von 3 h beschrieben. Da dies eine starke Verbesserung gegenüber den bisher verwendeten 4,5 h darstellt, wurde weiterhin die Abhängigkeit der radiochemischen Ausbeuten von der Reaktionszeit untersucht. Im Anschluss wurden die die erzielten mittleren radiochemischen Ausbeuten gegen die Reaktionszeit aufgetragen und anschließend ein nichtlinearer Kurvenfit durch die entsprechenden Werte vorgenommen.

Es wurden die Ausbeuten für Syntheszeiten zwischen 1 und 5 h bestimmt. Für die Erstellung der entsprechenden Kurve in Abb. 6 wurden vorher erzielte Ergebnisse nicht betrachtet, da diese unter stets unterschiedlichen Reaktionsbedingungen durchgeführt wurden und keine vergleichbaren Werte ergaben. Die radiochemische Ausbeute steigt zunächst stark an und besitzt ein deutliches Maximum von  $55 \pm 7 \%$

bei 3 h Synthesezeit. Bei längeren Reaktionszeiten bis zu 5 h fällt die Kurve wiederum auf einen Wert von  $32 \pm 4$  % ab. Ein solcher Verlauf der Ausbeuten wurde im Vorfeld der Versuche nicht erwartet, da davon ausgegangen wurde, dass sich die Kurve mit zunehmenden Synthesezeiten an den Maximalwert einer Sättigungskurve annähert. Aus diesem Grund wäre die Aufnahme der Reaktionskinetik besser über Reaktionen, bei der ein Aliquot nach jeweils einer Stunde aus dem Kolben entnommen wird, erfolgt. Eine solche Versuchsreihe konnte jedoch nicht durchgeführt werden, da die produzierten  $^{75}\text{Se}$ -Aktivitäten hierfür zu gering waren. Bei eingesetzten Startaktivitäten zwischen 50 und 80 kBq hätte die entnommene Aktivität des jeweiligen Aliquots unterhalb der Nachweisgrenze der Online-Radioanalytik mittels RHPLC gelegen.

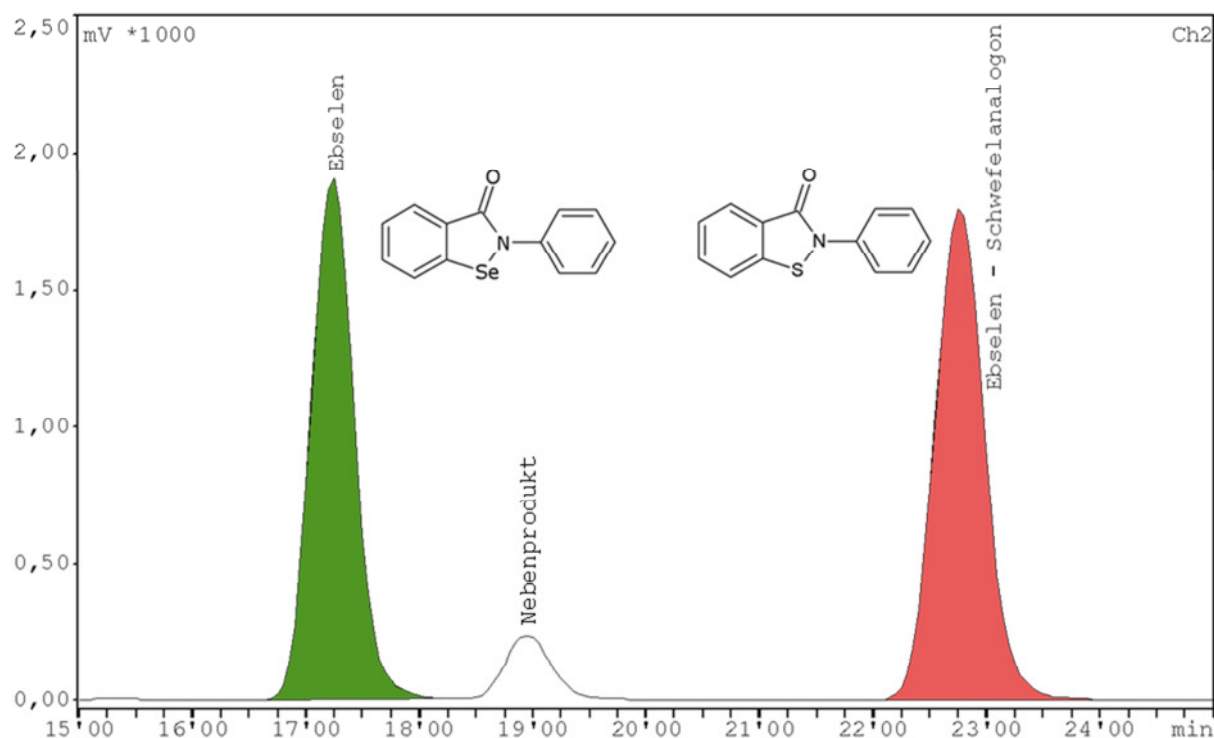


**Abb. 6:** Zeitabhängigkeit der radiochemischen Ausbeuten von n.c.a. [ $^{75}\text{Se}$ ]Ebselen bei der Kupferkatalysierten Reaktion mit Schwefel als nichtisotopem Träger.

n = 3; 25  $\mu\text{mol}$  Katalysator; 37,5  $\mu\text{mol}$  Benodanil; 35  $\mu\text{mol}$  S; 0,6 mL DMF; 1 mL benzolische  $^{75}\text{Se}$ -Lösung; 37,5  $\mu\text{mol}$   $\text{K}_2\text{CO}_3$ ; 110  $^\circ\text{C}$ ; 2 h quenschen der Reaktionsmischung.

Da die gefittete Kurve sehr gut zu den gemessenen Punkten passt, lässt sich ein Vergleich mit den Werten der geträgerten Radiosynthesen vornehmen, obwohl für die Kurve kein Wert bei 4,5 h aufgenommen wurde. Hierbei lagen die radiochemischen Ausbeuten mit nichtisotopem Träger bei einer Reaktionstemperatur von 110 °C geringfügig unter denen mit isotopem Träger. Mit Blick auf die Fehlergrenzen der gemessenen Werte ist auffällig, dass die durchgeführten Radiosynthesen eine gute Reproduzierbarkeit besitzen. Außer dem Wert bei 1 h weisen alle Punkte eine für Radiosynthesen recht geringen Fehlerbereich von maximal 7 % auf. Nach Aufnahme dieser Abhängigkeit wurden alle weiteren Optimierungsreaktionen mit einer Reaktionszeit von 3 h durchgeführt.

Weiterhin wurde untersucht, ob sich Aktivitätsverluste durch radioaktiven Zerfall im Radiosyntheseverlauf durch kürzere Zeiten, in denen die Reaktionsmischung nach dem Quenschen gerührt wird, verringern lassen. Während bei der Ebselensynthese hierfür 3 h beschrieben sind, wurden für diesen Schritt bei der Darstellung des Schwefelderivats lediglich 15 min aufgewendet. Daher wurde die Quenschzeit von 2 h auf 1 h bzw. 15 min reduziert, und die damit erhaltenen Ausbeuten mit den bis dahin erzielten Werten verglichen. Während die Werte nach 1 h innerhalb des Fehlerbereichs der ansonsten gleich durchgeführten Reaktionen lagen, konnte nach 15 min wiederholt kein Produkt nachgewiesen werden. Eine sichere Begründung dafür konnte nicht gefunden werden. Die Ursache könnte jedoch an der deutlich erhöhten Stoffmengenkonzentration des Katalysators und dem Zweiphasensystem während des Quenschens liegen. Durch den verwendeten Benzolzusatz bei den Radiosynthesen kam es zu keiner homogenen Durchmischung, so dass dies ebenfalls zu einer Beeinträchtigung des Katalysezyklus führen konnte. In diesem Fall wären aufgrund der äquimolaren Katalysatorkonzentrationen alle gebildeten Zwischenstufen noch an ein Katalysatormolekül gebunden. Gestützt wird die Annahme durch die von Kupferionen erzeugte Blaufärbung der wässrigen Phase, welche nach 15 min optisch nicht wahrzunehmen und nach 1 h deutlich erkennbar ist. Daher wurde bei weiteren Radiosynthesen eine Quenschzeit von 1 h verwendet.



**Abb. 7:** HPL-Chromatogramm des UV-Kanals der basisliniengetrenten Standards von Ebselen und dessen Schwefelanalogen. Es wurde unter Verwendung einer semipräparativen Phenomenex Luna Pheny-Hexyl-Säule mit MeCN/H<sub>2</sub>O 40:60 + 0,1 % TFA als mobile Phase aufgenommen.

Im Anschluss an die Optimierung der Radiosynthese wurde eine Trennmethode für Ebselen und dessen Schwefelanalogen entwickelt. Da bereits ein Unterschied der jeweiligen Retentionszeiten erkennbar war, mussten diese so verändert werden, dass eine eindeutige Basislinientrennung der zugehörigen Peaks zustande kam. Die zuvor mit ALOGPS berechneten Log *P*-Werte beider Analoga gaben an, dass die Lipophilie der Schwefelverbindung mit  $3,16 \pm 0,18$  geringfügig höher als die von Ebselen ist, welche bei  $2,80 \pm 0,59$  liegt. Weil für Ebselen kein entsprechender Literaturwert bekannt ist, beide Werte innerhalb der berechneten Fehler jedoch vergleichbar waren, wurden sie zusätzlich experimentell bestimmt. Der so ermittelte Log *P*<sub>7,4</sub>-Wert von  $2,41 \pm 0,02$  für Ebselen lag hierbei erwartungsgemäß unter dem des Schwefelanalogs mit  $2,76 \pm 0,03$ . Eine Übersicht der berechneten und experimentell ermittelten Log *P*<sub>7,4</sub>-Werte ist in Tabelle 6 aufgelistet.

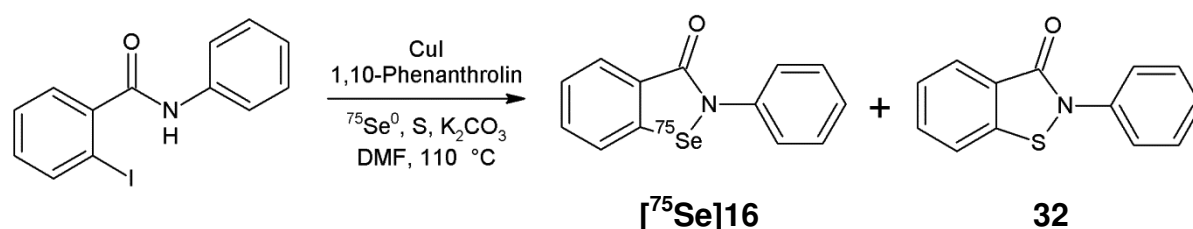
**Tabelle 6:** Berechnete und experimentell bestimmte Log  $P_{7,4}$  Werte von Ebselen und dessen Schwefelanalogen.

	Ebselen	Schwefelderivat
cLog $P$ (ALOGPS)	$2,80 \pm 0,59$	$3,16 \pm 0,18$
Log $P_{7,4}$	$2,41 \pm 0,02$	$2,76 \pm 0,03$

Aufgrund der höheren Lipophilie des Schwefelderivates konnte die jeweiligen Retentionszeiten durch Erhöhung des Wasseranteils im HPLC-Laufmittel so verlängert werden, dass eine Basislinientrennung beider Verbindungen erreicht werden konnte. Das entsprechende HPL-Chromatogramm der inaktiven Standardverbindungen ist in Abb. 7 gezeigt. Auf diese Weise wurde eine Trennmethode für n.c.a. [ $^{75}\text{Se}$ ]Ebselen entwickelt, die sich auf spätere Radiosynthesen mit  $^{73}\text{Se}$  übertragen lassen, was hinsichtlich einer nuklearmedizinischen Anwendung ein entscheidendes Kriterium darstellt. Das Chromatogramm weist zudem den UV-Peak einer weiteren Verbindung auf, deren Retentionszeit mit 19 min geringfügig höher ist als die von Ebselen. Die entsprechende Verbindung bildet sich, falls Ebselen nicht in der Kälte sondern bei Raumtemperatur aufbewahrt wird. Der Aktivpeak des [ $^{75}\text{Se}$ ]Ebselens korreliert hingegen mit dem grün markierten Standardpeak bei ca. 17,25 min Retentionszeit.

In Schema 38 ist die Kupfer-katalysierte Einstufenradiosynthese von n.c.a. [ $^{75}\text{Se}$ ]Ebselen mit Schwefel als nichtisotopem Träger dargestellt. Verglichen mit der publizierten Ausbeute von 84 % der makroskopischen Darstellung des Schwefelderivats war die maximal erzielte radiochemische Ausbeute unter trägerarmen Bedingungen von 61 % etwas geringer. In Anbetracht der besonderen Eigenschaften trägerarmer Synthesen stellt sie einen überraschenden sehr guten Wert dar. Im Vergleich mit der bisherigen Darstellungsweise von c.a. [ $^{75}\text{Se}$ ]Ebselen, deren radiochemische Ausbeute bei 40 % lag, bietet die neue Methode einige entscheidende Vorteile. Sie benötigt vergleichsweise kurze Reaktionszeiten und liefert ein trägerarmes Produkt mit wesentlich höheren radiochemischen Ausbeuten. Hierbei wurden die

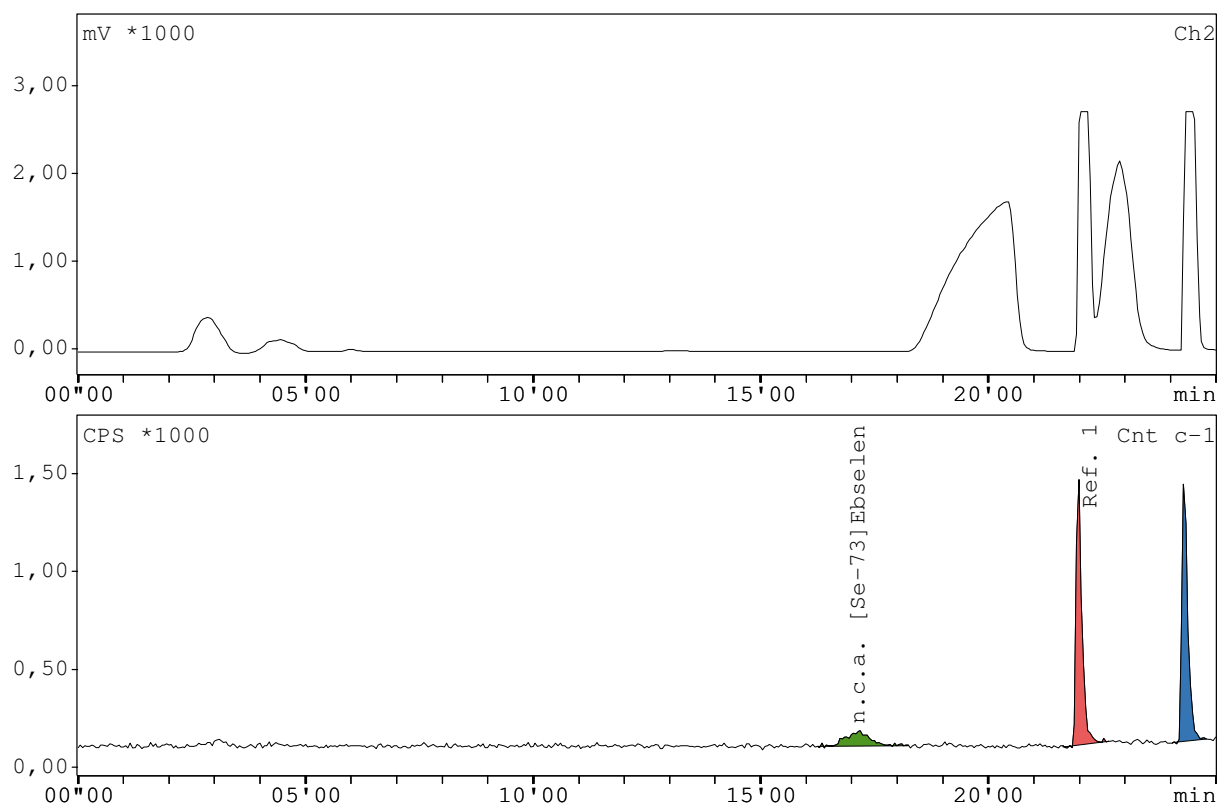
verwendeten Reaktionsparameter so optimiert, dass nun eine Radiosynthese mit dem kurzlebigen PET-Nuklid  $^{73}\text{Se}$  durchgeführt werden konnte, ohne zu große Aktivitätsverluste aufgrund des radioaktiven Zerfalls hinnehmen zu müssen, da die Gesamtsynthesezeit mit 4 h deutlich geringer als eine Halbwertszeit dieses Selenisotopes ist.



**Schema 38:** Darstellung von n.c.a. [ $^{75}\text{Se}$ ]Ebselen ([ $^{75}\text{Se}$ ]16) über eine kupferkatalysierte Reaktion mit Schwefel als nichtisotopem Träger.

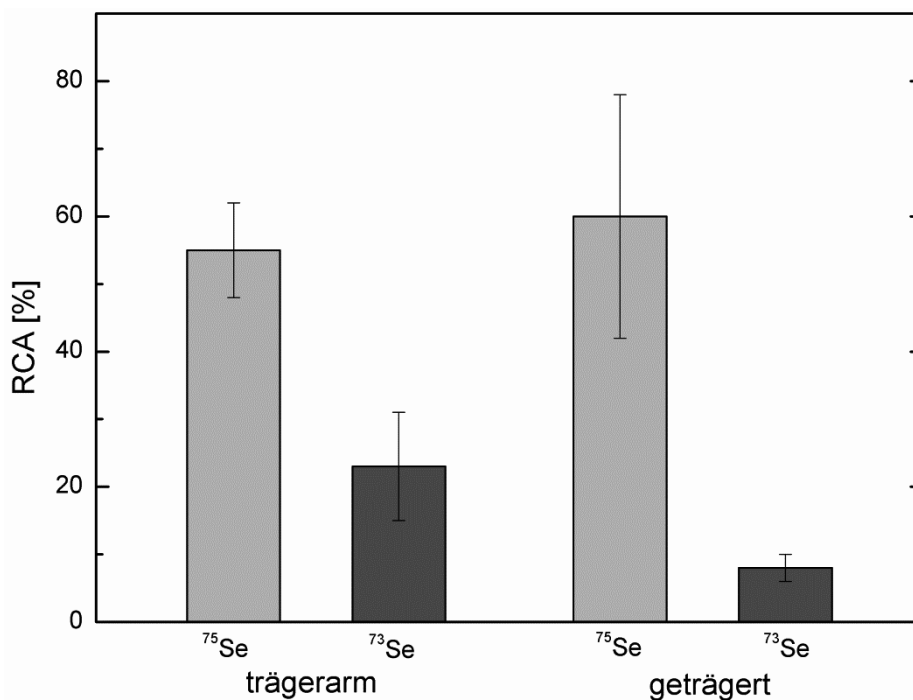
### 3.3.3. Trägerarme Radiosynthese von Ebselen mit dem Positronenstrahler Selen-73

Nachdem die Darstellung von n.c.a. [ $^{75}\text{Se}$ ]Ebselen mit  $^{75}\text{Se}$  entwickelt und optimiert wurde, mussten die verwendeten Reaktionsparameter auf Radiosynthesen mit  $^{73}\text{Se}$  übertragen werden. Frühere Markierungen von asymmetrischen Selenoethern mit n.c.a. Radioselen ergaben, dass gleiche radiochemischen Ausbeuten bei analogen Synthesen mit  $^{73}\text{Se}$  und  $^{75}\text{Se}$  erzielt werden konnten<sup>[102]</sup>. Daher wurden gleiche Ausbeuten, wie bei den vorigen Synthesen mit dem langlebigen Isotop erwartet. Die Radiosynthesen wurden unter identischen Bedingungen zuvor mit Schwefel als nichtisotopem Träger durchgeführt. Da außer höheren Startaktivitäten keine Syntheseparameter verändert wurden, waren die Reaktionsverläufe denen mit  $^{75}\text{Se}$  gleich. Das fertige Produkt wurde schließlich mittels C18-Kartuschenabtrennung und anschließender RHPLC-Trennung isoliert, so dass es für präklinische Studien zur Bewertung als Diagnostikum für PET zur Verfügung steht. Abb. 8 zeigt ein typisches Radio-HPL-Chromatogramm von n.c.a. [ $^{73}\text{Se}$ ]Ebselen ([ $^{73}\text{Se}$ ]16).



**Abb. 8:** RHPL-Chromatogramm von n.c.a. [ $^{73}\text{Se}$ ]Ebselen ([ $^{73}\text{Se}$ ]16); es wurde unter Verwendung einer semipräparativen Phenomenex Luna Phenyl-Hexyl-Säule mit MeCN/H<sub>2</sub>O 40:60 + 0,1 % TFA als mobile Phase aufgenommen.

Die mit Selen-73 erzielten radiochemischen Ausbeuten waren jedoch überraschend mit  $22 \pm 1$  % signifikant geringer als mit Selen-75. Zunächst wurde vermutet, dass dies auf einen Masseneffekt zurückzuführen sei, da die bei diesen Radiosynthesen eingesetzte  $^{73}\text{Se}$ -Stoffmenge lediglich etwa 1 % der Menge des langlebigen Isotops entsprach. Zum Nachweis wurden neben weiteren Radiosynthesen zusätzliche Referenzreaktionen mit Selen als isotopem Träger durchgeführt, so dass die Reaktion sich wie bei einer makroskopischen Synthese verhalten sollte. Im Falle eines Masseneffekts müssten die Ausbeuten somit in den Bereich der zuvor mit  $^{75}\text{Se}$  erlangten Werte ansteigen. Doch stattdessen wurden nochmals stark verringerte Werte von  $8 \pm 2$  % radiochemischer Ausbeute erhalten. Obwohl mit diesem Ergebnis keine Begründung für die niedrigen Ausbeuten gefunden wurde, lässt sich ein Masseneffekt bei der Radiosynthese somit ausschließen. Ein Vergleich der radiochemischen Ausbeuten der geträgerten und trägerarmen Darstellungen von [ $^{73,75}\text{Se}$ ]16 ist in Abb. 9 dargestellt.



**Abb. 9:** Vergleich der radiochemischen Ausbeuten von c.a. und n.c.a. [ $^{73,75}\text{Se}$ ]Ebselen nach 3 h Reaktionszeit bei 110 °C.

Weil das Phänomen der geringen Ausbeuten lediglich bei Radiosynthesen mit Selen-73 zu beobachten war, wurde übergeprüft, wie sich die Ausbeuten der radioaktiven Ebselensynthese mit einer Mischung von Selen-73 und Selen-75 verhalten. Auf diese Weise sollte ein Beleg für die Unabhängigkeit der radiochemischen Ausbeuten von der Wahl des eingesetzten Isotops erbracht werden. Das hierbei verwendete Selen-75 wurde aus der gleichen Produktionscharge entnommen, mit der die vorher beschriebenen guten Ausbeuten erzielt wurden, so dass eine Vergleichbarkeit gegeben ist. Die einzelnen Ausbeutebestimmungen der gemeinsam gebildeten  $^{73,75}\text{Se}$ -markierten Verbindungen wurden in einem Zeitraum von vier Tagen in unterschiedlichen Abständen mittels RHPLC durchgeführt. Zum Zeitpunkt der letzten Messung waren bereits über elf Halbwertszeiten von Selen-73 seit Beendigung der Radiosynthese vergangen und es wurde angenommen, dass die gesamte Menge an Selen-73 in der Produktlösung bereits zerfallen war. Aufgrund der langen Halbwertszeit von Selen-75 wurde dessen Aktivität in der Produktlösung für den untersuchten Zeitraum von vier Tagen hingegen als näherungsweise konstant angesehen. Demnach kann der gemessene Wert der radiochemische Ausbeute von [ $^{75}\text{Se}$ ]Ebselen nach vier Tagen als Referenzwert der zuvor mit beiden Isotopen gemessenen Werte



verwendet werden. Sollten die radiochemischen Ausbeuten von der Wahl des Nuklids abhängen, müssten sie sich mit fortschreitendem Zerfall des PET-Nuklids bzw. der Annäherung an den Referenzwert stetig verbessern.

Beide Nuklide wurden zu einem möglichst frühen Zeitpunkt der Abtrennung zusammen gegeben. Parallel zur thermochromatographischen Abtrennung des PET-Nuklids wurde das Benzol der verwendeten Selen-75 Lösung im Vakuum entfernt. Anschließend wurde das langlebige Isotop oxidativ in verdünnter Salzsäure gelöst, damit es in gelöster Form die gleiche chemische Form wie das abgetrennte  $^{73}\text{Se}$  besitzt. Nachdem beide Nuklide in salzsaurer Lösung zusammengegeben wurden, folgten alle weiteren Isolierungs- und Syntheseschritte analog zu früheren  $^{73}\text{Se}$ -Produktionschargen. Die mit  $^{75}\text{Se}$  und  $^{73}\text{Se}$  gemeinsam erzielten radiochemischen Ausbeuten der geträgerten bzw. der trägerarmen Synthese, unterschieden sich wie bei voran durchgeführten Synthesen recht deutlich voneinander. Während die Reaktion unter Zusatz von Schwefel mit 31 % ihren bisher höchsten Wert mit Se-73 erreichte, ergab die Synthese mit isotopem Träger lediglich eine radiochemische Ausbeute von 5 %. Dieser Wert liegt im Bereich der vorangegangenen geträgerten Radiosynthesen mit  $^{73}\text{Se}$ .

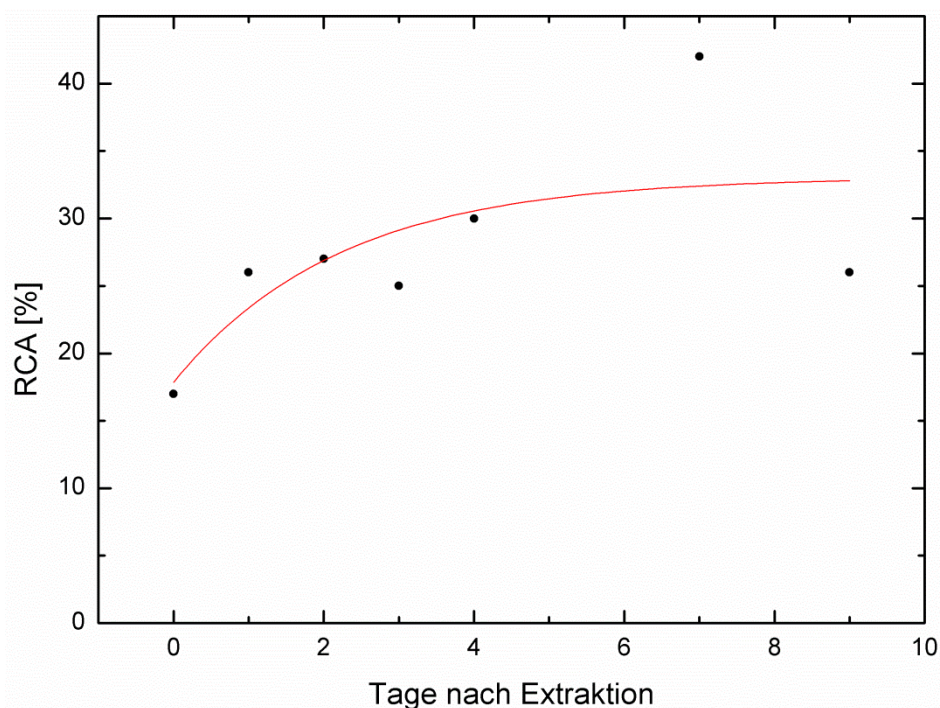
Weil die Halbwertszeit von Selen-73 mit 7,1 h vergleichsweise lang für ein PET-Nuklid ist, mussten für den Verlauf der Ausbeuten RHPLC-Messungen im zeitlichen Abstand von mehreren Stunden aufgenommen werden. Aufgrund der sehr geringen Ausbeute der Reaktion mit isotopem Träger, erfolgte dies nur für das trägerarme Produkt. Beschränkt durch die Menge an Produktlösung konnten für diese Messreihe lediglich 5 Werte aufgenommen werden. Wie erwartet, ließen sich nach halblogarithmischer Auftragung der Produktflächen gegen die Zeit zwei lineare Graphen anpassen. Die zugehörige Abbildung der Graphen ist nicht gezeigt. Die jeweiligen radiochemischen Ausbeuten blieben bei allen 5 Messungen im Bereich der Messgenauigkeit des Detektors, so dass keine Steigerung der radiochemischen Ausbeuten mit zunehmendem  $^{73}\text{Se}$ -Zerfall erkennbar war. Demnach konnte ein erster Beleg für einen Zusammenhang der zeitlich kurz durchgeführten Aufbereitung des Radioselens und den schlechten radiochemischen Ausbeuten der anschließenden Synthesen geliefert werden.

Für die Bekräftigung des Ergebnisses musste ein Analogversuch mit Selen-75 durchgeführt werden. Anstelle einer Abtrennung über zwei Tage und mehrtägiger Extraktion des Nuklids wurden alle Schritte von der thermochromatographischen Abtrennung bis zum abgetrennten Produkt wie mit Selen-73 in kurzen zeitlichen Abständen durchgeführt. Die Auswertung dieser Synthesen ergab, dass die radiochemischen Ausbeuten bei lediglich 17 % für das trägerarme und 5 % für das geträgerte Produkt lagen und somit im Fehlerbereich der jeweiligen [ $^{73}\text{Se}$ ]Ebselen-Synthesen überein stimmten. In weiteren Radiosynthesen, welche mit der gleichen  $^{75}\text{Se}$ -Benzollösung zwei Tage später durchgeführt wurden, wurden hingegen sowohl für das trägerarme als auch für das geträgerte Produkt 31 % radiochemische Ausbeute erzielt. Dies deutet auf eine zeitliche Veränderung der chemischen Form des Radioselens in der Benzol-Stammlösung hin. Alle weiteren Reaktionen mit dieser Produktionscharge wiesen schließlich die übliche Varianz der Ausbeuten auf.

Eine weitere Versuchsreihe sollte daher Aufschluss über die mögliche Veränderung des radioaktiven Materials in benzolischer Lösung geben. Genau wie nach der vorangegangenen Radiosynthesen wurden Nuklidabtrennung und Radiosynthesen analog zur  $^{73}\text{Se}$ -Darstellung durchgeführt. Es wurde täglich eine trägerarme Darstellung von [ $^{75}\text{Se}$ ]**16** durchgeführt und der zeitliche Verlauf in kleinen Schritten dokumentiert. Zusätzlich wurden RHPL-Chromatogramme der benzolischen [ $^{75}\text{Se}$ ]Selenlösung aufgenommen, um mittels etwaiger Verschiebungen des Aktivpeaks einen Hinweis auf eine Änderung der chemischen Form des Selens in der Stammlösung zu bekommen.

Die Abhängigkeit der Ausbeuten von der Standzeit der  $^{75}\text{Se}$ -Benzollösung ist in Abb. 10 dargestellt. Wie erwartet war die Ausbeute, welche bei der Radiosynthese direkt nach Beendigung des Extraktionsschrittes erreicht wurde, mit 17 % niedriger als an den Folgetagen. Diese lagen alle in einem Bereich zwischen 25 und 30 %. Während die Ausbeute des ersten Tages mit denen der vergleichbaren  $^{73}\text{Se}$ -Synthesen übereinstimmte, lagen die Werte der Folgetage mit  $29 \pm 6$  % hingegen deutlich unter dem Durchschnitt der zuvor durchgeführten  $^{75}\text{Se}$ -Synthesen. Dieser Trend war ebenfalls bei der zuvor durchgeführten Versuchsreihe zu beobachten. Ein Grund hierfür konnte jedoch bisher nicht gefunden werden, da die Auswertung der  $^{75}\text{Se}$ -Chromatogramme keine Veränderung der Retentionszeit des Aktivpeaks aufwies, was gegen eine Änderung der chemischen Form des Selens spricht. Damit

bleiben die sowohl im geträgerten wie ungeträgerten Zustand erzielten unterschiedlichen Ausbeuten mit den beiden verwendeten Selenisotopen vorerst ungeklärt.



**Abb. 10:** Die radiochemischen Ausbeuten der n.c.a. [ $^{75}\text{Se}$ ]Ebselen-Synthese in Abhängigkeit des zeitlichen Verlaufs nach Beendigung der Nuklidextraktion in Benzol.

25  $\mu\text{mol}$  Katalysator; 37,5  $\mu\text{mol}$  Benodanil; 35  $\mu\text{mol}$  S; 0,6 mL DMF; 1 mL benzolische  $^{75}\text{Se}$ -Lösung; 37,5  $\mu\text{mol}$   $\text{K}_2\text{CO}_3$ ; 110 °C; 3 h Reaktionszeit; 1 h quenschen der Reaktionsmischung.

### 3.3.4. Autoradiographische *in vitro* Bestimmung der Verteilung von n.c.a. [ $^{75}\text{Se}$ ]Ebselen im Rattenhirn

Die Aktivitätsanreicherung von trägerarm markiertem [ $^{75}\text{Se}$ ]Ebselen im Hirn wurde im Hinblick auf die Handhabbarkeit mit Selen-75 mittels zweier *in vitro* Kompetitionsexperimente an Rattenhirnschnitten untersucht. In diesen wurden die verwendeten Hirnschnitte mit einer PBS-Pufferlösung (pH = 7,4) mit etwa 9 kBq  $^{75}\text{Se}$ -Aktivität des trägerarmen Radioliganden inkubiert und die Aktivitätsverteilung mittels Autoradiographie bestimmt. Parallel dazu wurde die gleiche Anzahl von Hirnschnitten mit einer 5  $\mu\text{molaren}$  [ $^{75}\text{Se}$ ]Ebselen-Lösung bei ansonsten identischen Bedingungen behandelt. Aufgrund der statistischen Verteilung in Lösung sollte dies zu einer erheb-

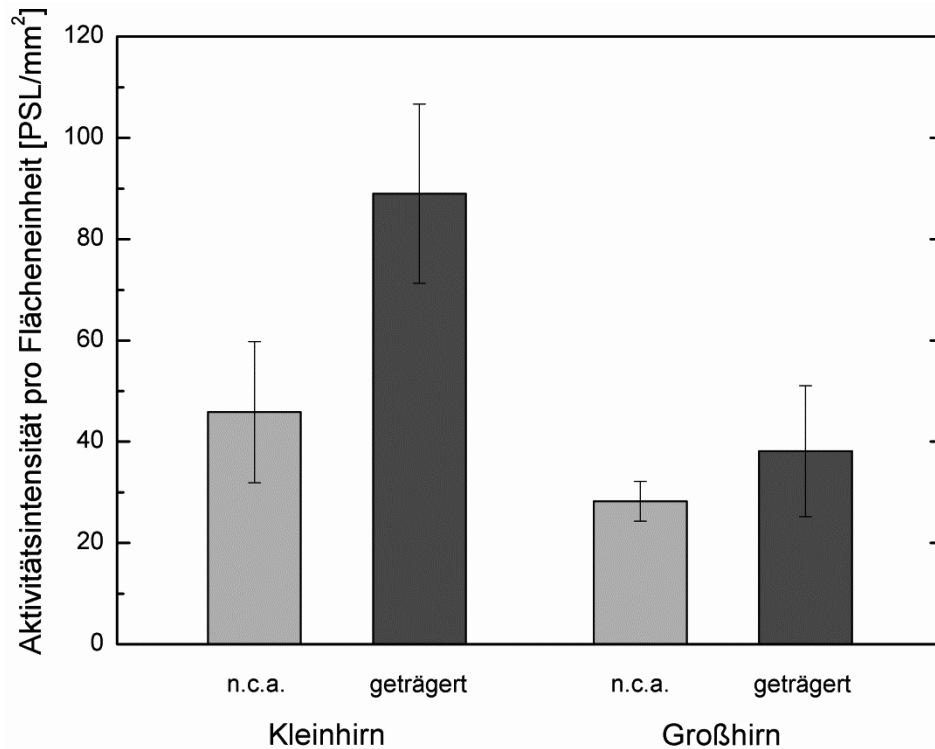
lich verringerten Aktivitätsaufnahme auf den entsprechenden Schnitten führen. Abb. 11 zeigt zwei exemplarische Schnittpaare, bei denen der Grad der Gewebeanreicherung sich jedoch im genauen Gegensatz zu diesen Erwartungen darstellt.



**Abb. 11:** *In vitro* Autoradiographie der Aktivitätsverteilungen von [<sup>75</sup>Se]Ebselen in Rattenhirnschnitten. Die auf der linken Seite dargestellten Schnitte wurden mit einer trägerarmen [<sup>75</sup>Se]Ebselen-Inkubationslösung, die auf der rechten Seite mit einer 5 μmolaren [<sup>75</sup>Se]Ebselen-Inkubationslösung behandelt.

Die auf der linken Seite dargestellten Hirnschnitte wurden mit der trägerarmen Inkubationslösung behandelt, während rechts die Aktivitätsanreicherung der 5 μmolaren Ebselenlösung auf den Hirnschnitten zu sehen ist. Anstelle der erwarteten Abnahme ließ sich eine signifikante Zunahme der inkubierten Selenaktivität auf der rechten Seite erkennen. Hierbei war auffällig, dass die Aktivitätszunahme besonders im Bereich des Kleinhirns vorkam, so dass es dort zu einer Verdoppelung des Anreicherungsgrads kam. Im Großhirn konnte ebenfalls ein besseres Bindungsverhalten nachgewiesen werden, welches mit einer Steigerung um 35 % jedoch nicht so ausgeprägt wie im Kleinhirn zu verzeichnen war. Die Ursache für die hier überraschende und vollkommen ungewöhnliche beobachtete Zunahme, welche insbesondere im Kleinhirn auftritt, konnte bisher noch nicht geklärt werden. Ebenfalls bisher nicht untersucht wurde, ob sich eine weitere Zunahme der Gewebeanreicherung von [<sup>75</sup>Se]Ebselen mit Steigerung der Trägerkonzentration erzielen lässt. In Abb. 12 ist

ein Vergleich der  $^{75}\text{Se}$ -Aktivitätsanreicherung im Klein- bzw. Großhirn der verwendeten Hirnschnitte pro Flächeneinheit dargestellt.



**Abb. 12:** Vergleich der  $^{75}\text{Se}$ -Aktivitätsanreicherung im Klein- bzw. Großhirn von Rattenhirnschnitten nach Inkubation mit trägerarmer und 5  $\mu\text{molarer}$  [ $^{75}\text{Se}$ ]Ebselen-Pufferlösung.

## 4. Experimenteller Teil

### 4.1. Verwendete Chemikalien und Geräte

Alle verwendeten Chemikalien und trockenen Lösemittel wurden von Sigma-Aldrich (Steinheim, Deutschland), Fluka (Buchs, Schweiz) oder Merk (Darmstadt, Deutschland) bezogen und ohne weitere Aufreinigung verwendet.

SepPak C18 Plus- und Alumina N-Kartuschen wurden von Waters (Eschborn, Deutschland) und EN-Kartuschen von Merk bezogen. Dünnschichtchromatographien (DC) wurden auf vorgefertigten Kieselgel-Platten 60F254 von Merk durchgeführt, deren Analysen bei einer Wellenlänge von 254 nm erfolgten. Die HPLC-Radioanalytik wurde für alle Produkte isochratisch mittels eines Systems, bestehend aus einer Hitachi L-6000 Pumpe (Merk) mit semipräparativer Luna<sup>®</sup> 5 µm Phenyl-Hexyl 100 Å 250 x 10 mm Säule von Phenomenex (Aschaffenburg, Deutschland) und 2 Rheodyme Injektionsventilen (6 Wege), ausgerüstet mit 500 µL-Schleifen, von denen je eine vor und hinter der Chromatographiesäule installiert war, durchgeführt. An dieses System waren ein Photomultiplier Base Model 276 von EG&G Ortec (München, Deutschland) mit einem NaI (TI)-Detektorkristall und einem ACE Mate Signalverstärker angeschlossen. Nicht-radioaktive Verbindungen wurden mit einem S3300 UV-Detektor von Sykam (Eresing, Deutschland) detektiert. Der Fluss der mobilen Phase dieser Messungen betrug generell 4 mL/min, wenn nicht anders angegeben.

Die <sup>1</sup>H-, <sup>13</sup>C- und <sup>19</sup>F-NMR Spektren wurden entweder auf einem Bruker DPX Avance 200 des INM-5 oder einem Varian-Inova 400 des ZCH im Forschungszentrum Jülich aufgenommen. Die jeweiligen Proben wurden hierzu in DMSO-d<sub>6</sub>, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, CDCl<sub>3</sub> oder Aceton-d<sub>6</sub> gelöst. Chemische Verschiebungen sind alle in ppm relativ zu den entsprechenden Lösungsmittelsignalen angegeben.

Die massenspektrometrischen Analysen wurden an einem Finnigan Automass Multi III (Firma Thermoquest, Bieberach, Deutschland) des INM-5 mittels Elektronensprayionisierung (ESI) mit einer Elektronenstrahlenergie von 70 eV oder einem Finnigan MAT 95 Massenspektrometer des ZCH durchgeführt.

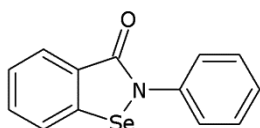
Alle Schmelzpunkte wurden auf einem B-540 Melting Point Analyzer der Firma Büchi (Essen, Deutschland) mit offenen Kapillaren bestimmt.

Die Abtrennung des Radioselen erfolgte mittels eines bis auf 1600 °C heizbaren Ströhlein Instruments Röhrenofens mit 125 mm beheizbarer Länge und einem Röhrendurchmesser von 25 mm (Karst, Deutschland) und eines FC 280-S Massendurchflussreglers der Firma Tylan General GmbH (Esching, Deutschland), zur Regelung des Sauerstoffstroms.

Radioaktivitätsmessungen zur Quantifizierung des aktiven Materials sowie dessen radionuklidische Reinheitsmessung wurden mittels eines GEM-10P4-70 Germaniumdetektors der Firma AMETEK Ortec (Meerbusch, Deutschland) und eines DSP<sup>EC</sup> Kombinationsgeräts von EG&G Ortec, welches die Hochspannungsquelle, den Verstärker und den ADC des Detektors enthält, durchgeführt.

#### 4.2. Synthese der inaktiven Standards

*Ebselen (2-Phenyl-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-on) (16)*<sup>[112]</sup>



In einem 100 mL Rundkolben mit Magnetrührer und Argonatmosphäre wurden 35 mL trockenes THF vorgelegt, auf 0 °C gekühlt und dann mit 1 g (5,1 mmol) Benzanilid versetzt. Durch Zugabe von 4,1 mL n-BuLi (1,6 M Lösung in Hexan, entspricht 10,2 mmol) zur Reaktionsmischung färbte sich die Lösung durch Bildung des entsprechenden Dianions innerhalb von 30 min rot-orange. Nachdem das Eisbad entfernt wurde, wurden 400 mg (5,1 mmol) elementaren grauen Selens hinzugegeben und die Mischung 30 min rühren gelassen, so dass ein Farbumschlag der Lösung nach grün-braun erfolgte. Die Mischung wurde auf -78 °C abgekühlt, bevor sie mit 2,3 g (10,2 mmol) Cu<sub>2</sub>Br versetzt wurde. Nach 30 min bei -78 °C wurde das Kältebad entfernt und die Suspension weiter 2 h bei Raumtemperatur rühren gelassen. Darauf wurde der Kolbeninhalt in ein Becherglas mit 100 mL 1 %ige Essigsäure gegeben, bevor das Rohprodukt in Dichlormethan extrahiert und auf Kiesel-

gel fixiert wurde. Die anschließende Säulenchromatographie mit *n*-Hexan/Ethylacetat (V/V 3:2) als Laufmittel ergab Ebselen als fahl beigen Feststoff.

Ausbeute: 643 mg (46 %).

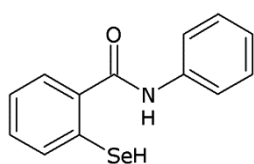
Smp.: 177 – 181 °C.

FT-MS (ESI): 275,98 *m/z* (100) [M + H]<sup>+</sup>.

DC (*n*-Hexan/Ethylacetat 3:2): *R<sub>f</sub>* = 0,46.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub> 200,13 MHz) δ 8,12 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H); 7,94 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H); 7,70 (m, 3H); 7,49 (m, 3H); 7,29 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H) ppm.

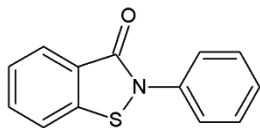
#### *N*-Phenyl-2-selanylbenzamide (**31**)



In einem 50 mL Rundkolben mit Magnetrührer und Argonatmosphäre wurden 15 mL trockenes THF vorgelegt, auf 0 °C gekühlt und mit 400 mg (2 mmol) Benzanilid versetzt. Durch Zugabe von 1,6 mL *n*-BuLi (1,6 M Lösung in Hexan, entspricht 4 mmol) zur Reaktionsmischung färbte sich die Lösung durch Bildung des entsprechenden Dianions innerhalb von 30 min rot-orange. Nachdem das Eisbad entfernt wurde, wurden 157 mg (2 mmol) elementaren grauen Selens hinzugegeben und die Mischung 30 min rühren gelassen, so dass ein Farbumschlag der Lösung nach grün-braun erfolgte. Darauf wurde der Kolbeninhalt in ein Becherglas mit 50 mL 1 %ige Essigsäure gegeben, bevor das Rohprodukt in Dichlormethan extrahiert und auf Kieselgel fixiert wurde. Da sich das entstandene Produkt im Folgenden rasch zersetzte, konnte es nicht isoliert werden.

DC (Petrolether/Ethylacetat 3:1): *R<sub>f</sub>* = 0,24.



*2-Phenyl-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on (32)*<sup>[112]</sup>

In einem 100 mL Rundkolben mit Magnetrührer und Argonatmosphäre wurden 35 mL trockenes THF vorgelegt, auf 0 °C gekühlt und mit 1 g (5,1 mmol) Benzanilid versetzt. Durch Zugabe von 4,1 mL n-BuLi (1,6 M Lösung in Hexan, entspricht 10,2 mmol) zur Reaktionsmischung färbte sich die Lösung durch Bildung des entsprechenden Dianions innerhalb von 30 min rot-orange. Nachdem das Eisbad entfernt wurde, wurden 160 mg (5,1 mmol) elementaren Schwefels hinzugegeben, worauf ein Farbumschlag der Lösung nach orange-braun erfolgte. Die Mischung wurde auf -78 °C abgekühlt, bevor sie mit 2,3 g (10,2 mmol) Cu<sub>2</sub>Br versetzt wurde. Nach 30 min bei -78 °C wurde das Kältebad entfernt und die Suspension weiter 2 h bei Raumtemperatur rühren gelassen. Darauf wurde der Kolbeninhalt in ein Becherglas mit 100 mL 1 %ige Essigsäure gegeben, bevor das Rohprodukt in Dichlormethan extrahiert und auf Kieselgel fixiert wurde. Die anschließende Säulenchromatographie mit Petrolether/Ethylacetat (V/V 5:2) als Laufmittel ergab **20** als beigen Feststoff.

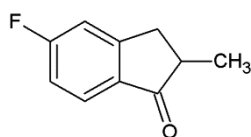
Ausbeute: 503 mg (42 %).

Smp.: 135 – 136 °C.

FT-MS (ESI): 228,08 m/z (100) [M + H]<sup>+</sup>.

DC (Petrolether/Ethylacetat 5:2): *R<sub>f</sub>* = 0,48.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>, 200,13 MHz) δ 8,08 (d, *J* = 9,7 Hz, 1H); 7,99 (d, *J* = 8,9 Hz, 1H); 7,77 (m, 3H); 7,57 (m, 3H); 7,39 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H) ppm.

*5-Fluor-2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (19)*<sup>[120]</sup>

In einem 500 mL Dreihalskolben mit Magnetrührer, Dimrothkühler und Tropftrichter wurden 28 mL (300 mmol) Fluorbenzol und 60 g (430 mmol) AlCl<sub>3</sub> in 20 mL CS<sub>2</sub> unter Argonatmosphäre suspensiert und im Wasserbad

auf 15 °C heruntergekühlt. Über den Tropftrichter wurden langsam 38 mL (300 mmol)  $\alpha$ -Bromisobutyrylbromid hinzugegeben. Nach 15 min Reaktionszeit wurde das Reaktionsgemisch auf 55 °C erwärmt und 4 h rühren gelassen, bevor es mit 80 mL Wasser gequenchet und mit DCM extrahiert wurde. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels Vakuumdestillation bei  $4 \cdot 10^{-2}$  mbar aufgereinigt.

Ausbeute: 23,6 g (48 %).

FT-MS (ESI): 165,25 m/z (100)  $[M + H]^+$ .

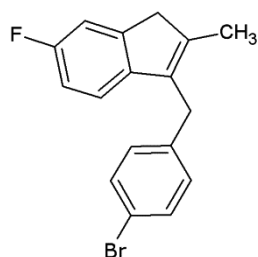
DC (*n*-Hexan/Ethylacetat 9:1):  $R_f = 0,36$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 400 MHz)  $\delta$  7,69 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1H); 7,08 (m, 2H); 3,37 (q,  $J = 8,8$  Hz, 1H); 2,69 (d,  $J = 14,4$  Hz, 2H); 1,25 (d,  $J = 7,2$  Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 400 MHz)  $\delta$  206,91; 168,33; 165,81; 132,83; 125,81; 115,37; 113,01; 42,11; 34,72; 15,06 ppm.

$^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 400 MHz)  $\delta$  -104,45 ppm.

### 3-(4-Brombenzyl)-6-fluor-2-methyl-1H-inden (**20**)



In einem 250 mL Dreihalskolben mit Magnetrührer, Dimrothkühler und Tropftrichter wurden 1,1 g (52 mmol) Magnesiumspäne mit einer kleinen Menge Iod unter Argonatmosphäre erhitzt. 1 g (4 mmol) 4-Brombenzylbromid wurden in 60 mL wasserfreiem Diethylether gelöst und über den Tropftrichter in den Dreihalskolben gegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf 30 °C erhitzt und weitere 6,5 g (26 mmol) 4-Brombenzylbromid, gelöst in 30 mL Diethylether, wurden langsam über den Tropftrichter hinzugegeben. Nach 45 min Reaktionszeit wurde die Lösung auf Raumtemperatur gebracht und langsam mit 4,2 mL (30 mmol) 5-Fluor-2-methyl-2,3-dihydro-1H-inden-1-on (**19**), gelöst in 12 mL Toluol, versetzt, wobei am Auftreff-

punkt eine spontane Rotfärbung der Lösung sichtbar wurde. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch filtriert und die restlichen Magnesiumspäne mit Toluol gewaschen und die nun rötliche Lösung wurde mit 16 mL 3 N Schwefelsäure gequenchst. Die wässrige Phase wurde verworfen und die organische Phase, welche **20** enthielt, wurde schließlich 1 h mit 11 mL einer 1 : 10 Mischung aus H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> und Eisessig gerührt, bevor sie zweimal mit 15 mL Wasser, einmal mit 30 mL 2 N NaOH und schließlich ein weiteres Mal mit Wasser gewaschen und über NaSO<sub>4</sub> getrocknet wurde. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das zurückbleibende gelbliche Öl wurde in der weiteren Synthese eingesetzt.

Für die Charakterisierung des Produktes wurden 1100 mg mittels Säulenchromatographie mit einem Gemisch von *n*-Hexan und Chloroform (V/V 6:1) aufgereinigt. Über Nacht kristallisierte **20** bei 5 °C aus *n*-Hexan als weißer Feststoff aus, welcher ebenfalls aus *n*-Hexan umkristallisiert wurde.

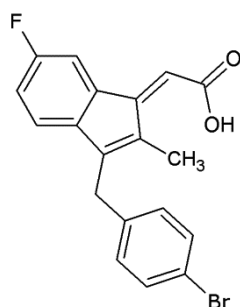
Ausbeute: 380 mg (35 %).

Smp.: 62 °C.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,34 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,06 (m, 3H); 6,87 (m, 2H); 3,79 (s, 2H); 3,33 (s, 2H); 2,10 (s, 1H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 162,06; 159,67; 144,32; 142,01; 139,82; 138,54; 134,10; 131,48; 131,26; 129,99; 119,77; 118,95; 112,69; 111,03; 42,59; 30,72; 14,15 ppm.

*(Z)*-3-(4-Bromobenzyl)-6-fluor-2-methyl-1*H*-indenyllessigsäure (**21**)



Das Roprodukt von 3-(4-Bromobenzyl)-6-fluor-2-methyl-1*H*-inden (**20**) wurde in einem 500 mL Rundkolben mit Magnetrührer auf 42 °C unter Argonatmosphäre erwärmt und mit 30 mL Benzyltrimethylammoniumhydroxid (37,8

%-ige Lösung in Methanol) versetzt. Zu dieser Zweiphasenmischung wurden bei 37 °C 4,6 mL Glycoloxysäure (50 % in H<sub>2</sub>O) gegeben, die Temperatur wurde auf 50 °C eingestellt und die Reaktionsmischung 1 h rühren gelassen. Anschließend wurden 50 mL H<sub>2</sub>O und 70 mL Toluol hinzugefügt und der pH-Wert mit einigen Tropfen H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> auf pH 2 eingestellt. Nach 1 h bei 75 °C wurde die wässrige Phase im Scheidetrichter abgetrennt und die organische Phase mit 50 mL heißem Wasser gewaschen. Durch Zugabe von Ammoniaklösung wurde der pH-Wert auf 8,5 eingestellt und die organische Phase erneut mit 50 mL einprozentiger NH<sub>4</sub>Cl-Lösung gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden auf 60 °C gebracht, mit 75 mL 1,2-Dichlorethan versetzt und der pH-Wert wurde mit konzentrierter Salzsäure erneut auf 2 gebracht. Nach 1 h Reaktionszeit bei 75 °C wurde die organische Phase gekühlt, filtriert und gewaschen. Die Umkristallisation des Rohproduktes aus heißem Toluol ergab **20** als orangenen Feststoff.

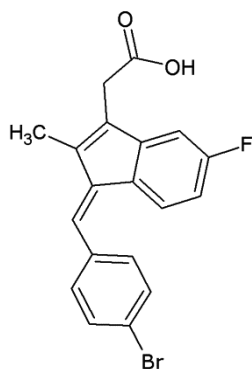
Ausbeute: 4,6 g (41 % über 2 Stufen).

Smp.: 198 – 200 °C.

FT-MS (ESI): 375,04 m/z (100) [M + H]<sup>+</sup>.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 8,34 (dd, *J* = 10,0 Hz, *J* = 2,0 Hz, 1H); 7,39 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,07 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 6,84 (m, 3H); 6,33 (s, 1H); 3,82 (s, 2H); 2,07 (s, 3H) ppm.

*(Z)*-1-(4-Brombenzyliden)-5-fluor-2-methyl-1*H*-inden-3-yllessigsäure (**22**)



4,6 g (12,3 mmol) der (*Z*)-3-(4-Brombenzyl)-6-fluor-2-methyl-1*H*-indenyllessigsäure (**21**) wurden in einem Rundkolben mit Dimrothkühler zu einer Mischung aus 50 mL Eisessig, 12 mL konzentrierter Salzsäure und 5 mL Was-

ser gegeben und über Nacht bei 95 °C rühren gelassen. Nach Abkühlung auf Raumtemperatur wurde der Kolbeninhalt filtriert, mit Wasser gewaschen und im Vakuum bei 90 °C getrocknet. Das Rohprodukt wurde anschließend in 18 mL 1,2-Dichlorethan suspendiert und 3 h im Rückfluss erhitzt, um schließlich einen gelborangen Feststoff zu ergeben.

Ausbeute: 2,0 g (43 %).

Smp.: 198 – 200 °C.

FT-MS (ESI): 372,01 m/z (100) [M - H]<sup>-</sup>.

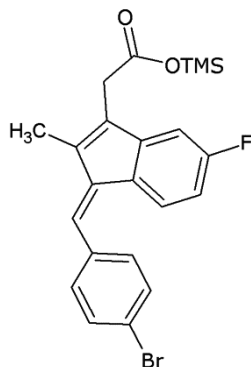
DC (*Petrolether*/Ethylacetat 1:3):  $R_f = 0,10$ .

<sup>1</sup>H NMR (Aceton-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 8,63 (d,  $J = 10,0$  Hz, 1H); 7,66 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,51 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,28 (m, 2H); 7,02 (dd,  $J = 9,2$  Hz,  $J = 2$  Hz, 1H); 6,66 (td,  $J = 9,0$  Hz,  $J = 2,4$  Hz, 1H); 3,64 (s, 2H); 2,22 (s, 3H) ppm.

<sup>13</sup>C NMR (Aceton-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 171,54; 162,80; 148,19; 141,60; 139,06; 136,74; 133,13; 132,46 (2C); 132,13 (2C); 130,72; 129,93; 124,41; 122,67; 111,11; 106,80; 31,60; 10,49 ppm.

<sup>19</sup>F NMR (Aceton-d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ -115,25 ppm.

*(Z)*-1-(4-Brombenzyliden)-5-fluor-2-methyl-1*H*-inden-3-yllessigsäuretrimethylsilylester  
(**23a**)



In einem 100 mL Rundkolben wurden 2 g (5,3 mmol) der (*Z*)-1-(4-Brombenzyliden)-5-fluor-2-methyl-1*H*-inden-3-yllessigsäure (**22**) unter Argonatmosphäre in 20 mL trockenem DCM suspendiert. Nach Zugabe von 750 µL (5,45 mmol) Triethylamin und 690 µL TMS-Cl wurde die Reaktionsmischung für 90 min bei

Raumtemperatur rühren gelassen und anschließend mit Wasser gequentscht. **23a** wurde in Diethylether extrahiert und dann das Lösungsmittel abgezogen. Eine Umkristallisation aus DCM ergab das Produkt als gelben Feststoff.

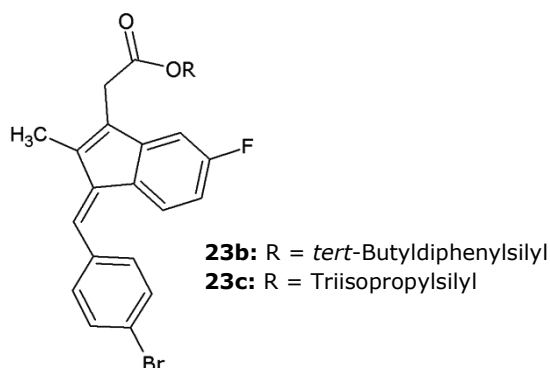
Ausbeute: 1,5 g (64 %).

FT-MS (ESI): 446,42 m/z (100)  $[M + H]^+$ .

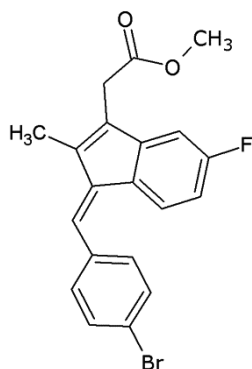
$^1\text{H}$  NMR (Aceton- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  7,66 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H); 7,51 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 7,28 (m, 2H); 7,02 (dd,  $J = 9,2$  Hz,  $J = 2,4$  Hz, 1H); 6,66 (td,  $J = 9,0$  Hz,  $J = 2,0$  Hz, 1H); 3,64 (s, 2H); 2,22 (s, 3H); 0,00 (s, 9H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR (Aceton- $d_6$ , 400 MHz)  $\delta$  171,54; 162,80; 148,19; 141,59; 139,06; 136,74; 133,13; 132,46 (2C); 132,13 (2C); 130,71; 129,94; 124,41; 122,67; 111,11; 106,79; 31,59; 10,49; 0,00 (3C) ppm.

#### Allgemeines Vorgehen zur Darstellung weiterer Silylester (**23b**, **c**)



In einem 50 mL Rundkolben wurden unter Argonatmosphäre 1,2 g (3,2 mmol) der (Z)-1-(4-Brombenzyliden)-5-fluor-2-methyl-1H-inden-3-yllessigsäure (**22**) in 3,5 mL trockenem THF gelöst und mit 476 mg (7 mmol) Imidazol versetzt. Im Argonstrom wurden langsam 3,5 mmol des entsprechenden Silylchlorids über eine Spritze zu der Lösung gegeben und 72 h rühren gelassen. Anschließend wurde der während dieser Zeit entstandene Feststoff abfiltriert und mit THF gewaschen. Nachdem das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen wurde, blieben gelbliches Öl zurück, welches mittels Säulenchromatographie (Laufmittel DCM) aufgereinigt wurde. Die gewünschten Silylester **23b** und **23c** konnten jedoch nicht nachgewiesen werden.

*(Z)*-1-(4-Brombenzyliden)-5-fluor-2-methyl-1H-inden-3-yllessigsäuremethylester (**24**)

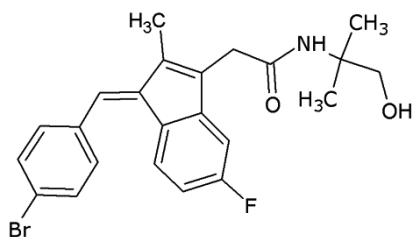
In einem 50 mL Rundkolben wurden 300 mg (0,8 mmol) der (*Z*)-1-(4-Brombenzyliden)-5-fluor-2-methyl-1H-inden-3-yllessigsäure (**22**) in Methanol gelöst und mit 1 mL konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Nach 5 h am Rückfluss wurde die Reaktion mit Wasser gequenchet, mit DCM extrahiert und die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet. Nach Einengung der Lösung im Vakuum wurde das Rohprodukt auf Kieselgel aufgezogen und mittels Säulenchromatographie (Laufmittel Petrolether/Ethylacetat V/V 9:1) aufgereinigt, um **24** als orange-braunen Feststoff zu erhalten.

Ausbeute: > 367 mg (> 95 %).

FT-MS (ESI): 389,04 m/z (100) [M + H]<sup>+</sup>.

DC (Petrolether/Ethylacetat 9:1): *R<sub>f</sub>* = 0,31.

<sup>1</sup>H NMR (DMSO- d<sub>6</sub>, 400 MHz) δ 7,44 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,22 (m, 3H); 7,04 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H); 6,42 (s, 1H); 3,87 (s, 2H); 3,79 (s, 3H); 2,07 (s, 3H) ppm.

*(Z)*-1-(4-Brombenzyliden)-5-fluor-2-methyl-1H-inden-3-yl-*N*-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)acetamid (**25**)

In einem 100 mL Rundkolben wurden unter Argonatmosphäre 878 mg (5 mmol) 2-Chloro-4,6-dimethoxy-1,3,5-triazin in 20 mL DCM gelöst und im Eisbad auf 0 °C gekühlt. Zu dieser Lösung wurden 506 mg (5

mmol) *N*-Methylmorpholin hinzugegeben und 45 min unter Kühlung rühren gelassen. Der Reaktionsverlauf konnte anhand der Ausbildung einer weißen Suspension verfolgt werden. Anschließend wurden 1866 mg (5 mmol) der (Z)-1-(4-Brombenzyliden)-5-Fluor-2-methyl-1*H*-inden-3-yllessigsäure (**22**), gelöst in 10 mL DCM, zur Reaktionsmischung gegeben, worauf die Suspension sich in eine klare, gelbe Lösung umwandelte. Nach 1 h wurden 1337 mg (15 mmol) 2-Amino-2-methyl-1-propanol in den Kolben gegeben, die Mischung wurde für weitere 6 h bei RT rühren gelassen und anschließend mit 20 mL zehnpromzentiger NaHCO<sub>3</sub>-Lösung gequentscht. Die organische Fraktion wurde abgetrennt und weitere zweimal mit Wasser gewaschen, bevor die Lösung über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt wurde. Das Rohprodukt wurde mittels Flashchromatographie (Petrolether/Ethylacetat V/V 1:3) gereinigt, um **25** als gelben Feststoff zu ergeben.

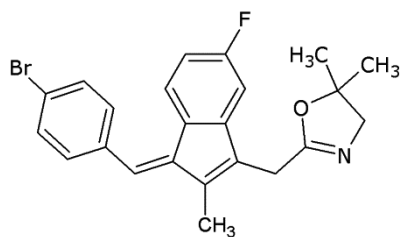
Ausbeute: 1533 mg (69 %).

FT-MS (ESI): 446,09 m/z (100) [M + H]<sup>+</sup>.

DC (Petrolether/Ethylacetat 1:3): *R*<sub>f</sub> = 0,50.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz) δ 7,57 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,38 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,25 (m, 1H); 7,12 (s, 1H); 6,83 (dd, *J* = 8,0 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1H); 6,61 (td, *J* = 8,8 Hz, *J* = 1,8 Hz, 1H); 5,63 (s, 1H); 4,49 (b, 1H); 3,55 (s, 2H); 3,48 (s, 2H); 2,19 (s, 1H); 1,22 (s, 6H) ppm.

2-[[[(1*Z*)-1-(4-Brombenzyliden)-5-fluor-2-methyl-1*H*-inden-3-yl]methyl]-5,5-dimethyl-4,5-dihydro-1,3-oxazole (**26**)



Für den Ringschluss zur Darstellung von **26** wurde eine Lösung 1500 mg (3,4 mmol) des (Z)-1-(4-Brombenzyliden)-5-fluor-2-methyl-1*H*-inden-3-yl-*N*-(1-hydroxy-2-methylpropan-2-yl)acetamids (**25**) in 50 mL Toloul für 60 h im Wasserabscheider zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde die Lösung über



Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Nach Reinigung des Rohprodukts mittels Flash-Chromatographie (Petrolether/Ethylacetat V/V 3:1) wurde **26** als glänzend-gelber Feststoff erhalten.

Ausbeute: 256 mg (17 %).

FT-MS (ESI): 426,09 m/z (100) [M + H]<sup>+</sup>.

DC (Petrolether/Ethylacetat 3:1):  $R_f = 0,36$ .

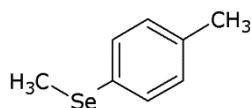
<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)  $\delta$  7,55 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H); 7,36 (d,  $J = 8,8$  Hz, 2H); 7,18 (m, 1H); 7,06 (s, 1H); 6,99 (dd,  $J = 9,0$  Hz,  $J = 1,2$  Hz, 1H); 6,55 (td,  $J = 8,8$  Hz,  $J = 2,4$  Hz, 1H); 3,91 (s, 2H); 3,53 s, 2H); 2,20 (s, 3H); 1,27 (s, 6H) ppm.

#### *Methylselenocyanat (27)*<sup>[124]</sup>

In einem 50 mL Spitzkolben wurden 28 mg (0,2 mmol) Kaliumselenocyanat mit 22  $\mu$ L (0,2 mmol) Trifluormethansulfonsäuremethylester in 20 mL Ethanol für 30 min zum Rückfluss erhitzt. Aufgrund der Instabilität von **27** konnte das Produkt nicht isoliert werden.

DC (Hexan/Diethylether 2:3):  $R_f = 0,91$ .

#### *4-(Methylseleno)toluol (28)*<sup>[128]</sup>



In einem 250 mL Rundkolben mit Argonatmosphäre wurden bei RT 5 g (14,8 mmol) Bis-(4-methylphenyl)diselenid (**29**), gelöst in 15 mL THF, zu einer Suspension von 450 mg NaH (30 mmol suspendiert in Mineralöl) in 15 mL THF gegeben. Das Gemisch wurde auf 75 °C erwärmt und für 1 h rühren und anschließend auf RT abkühlen gelassen. Anschließend wurden 1,9 mL (30 mmol) Iodmethan, gelöst in 30 mL THF, hinzugegeben und für weitere 2 h auf RT rühren gelassen. Nach Ablauf der Zeit wurde die Mischung mit Wasser gequenscht, das Produkt in Diethylether extrahiert und die organische Phase über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet. Das

Lösemittel wurde im Vakuum entfernt und das Rohprodukt mittels Vakuumdestillation unter Lichtausschluss gereinigt, um **28** als rotes Öl zu ergeben.

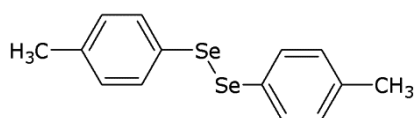
Ausbeute: 1155 mg (21 %).

FT-MS (ESI): 385,99 m/z (100)  $[M + H]^+$ .

DC (Hexan):  $R_f = 0,32$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$  200,13 MHz)  $\delta$  7,39 (m, 2H); 7,12 (m, 2H); 2,38 (s, 3H); 2,37 (s, 3H) ppm.

*Bis-(4-Methylphenyl)diselenid (29)*<sup>[129]</sup>



In einem 250 mL Rundkolben mit Argonatmosphäre wurden 5 g (62,6 mmol) Selenpulver, 3,5 g (62,6 mmol) KOH und 255 mg (3,2 mmol) CuO in einer Lösung von 6,8 g (31,6 mmol) 4-Iodtoluol in 32 mL wasserfreiem DMSO suspendiert. Die Mischung wurde über Nacht auf 90 °C erhitzt und anschließend mit 20 mL gesättigter NaCl-Lösung gequenscht. Nach Filtration wurde das Produkt in Diethylether extrahiert und die Lösung über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet. Nach Abzug des Lösemittels im Vakuum wurde das erhaltene Rohprodukt mittels Flashchromatographie (Hexan) gereinigt, um **29** als orange-gelben Feststoff zu ergeben.

Ausbeute: 5053 mg (94 %).

FT-MS (ESI): 341,31 m/z (100)  $[M + H]^+$ .

DC (Hexan):  $R_f = 0,28$ .

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  7,25 (m, 4H); 6,97 (d,  $J = 8,0$  Hz, 4H); 3,22 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ , 400 MHz)  $\delta$  138,03 (2C); 133,04 (4C); 130,13 (4C); 127,79 (2C); 21,72 (2C) ppm.

### 4.3. Radiosynthesen

#### 4.3.1. Produktion von n.c.a. Radioselen

Für die routinemäßige Produktion von n.c.a. [ $^{73,75}\text{Se}$ ]Selen wurden bereits früher etablierte Verfahren<sup>[77,102]</sup> entwickelt und verwendet. Entsprechend wurden für die Zyklotron-Bestrahlungen 0,9 mm dicke und 10 mm im Querschnitt messende  $\text{Cu}_3\text{As}$ -Legierungsscheiben mit einem Arsenanteil von 28 % genutzt. Für die Produktion des  $^{75}\text{Se}$  wurde die Legierungsscheibe unter Heliumatmosphäre bei 900 °C auf eine Trägerscheibe aus Kupfer aufgeschmolzen, welche für die Bestrahlung in einen wassergekühlten Schräghalter eingespannt wurde.

Die Darstellung von n.c.a.  $^{75}\text{Se}$  erfolgte über die  $^{75}\text{As}(p,n)^{75}\text{Se}$  Kernreaktion am JWS Babyzyklotron BC 1710 des INM-5 im Forschungszentrum Jülich durch Bestrahlung mit 18 MeV Protonen. Die Produktionsausbeute lag bei etwa 2 MBq pro  $\mu\text{Ah}$  Strahlzeit.

Die Bestrahlungen zur Darstellung des n.c.a.  $^{73}\text{Se}$  über die  $^{75}\text{As}(p,3n)^{73}\text{Se}$  Kernreaktion erfolgte am internen Strahl des hochenergetischen isochronen Zyklotrons (JULIC) des IKP im Forschungszentrum Jülich mit 45 MeV Protonen, wobei der Protonenstrahl mittels Al-Folien auf eine Energie von 40 MeV geregelt wurde. Die Aktivitätsausbeute lag bei etwa 1 GBq bei einer Strahlzeit von 4 h und einem Strahlstrom von 500 nA.

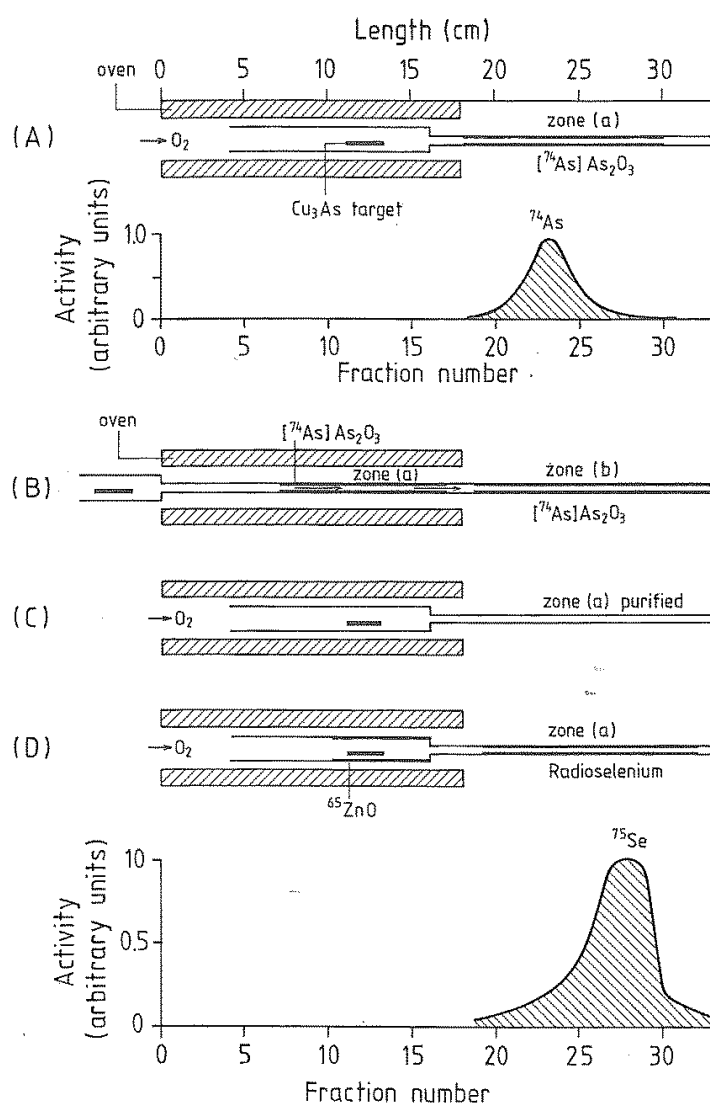
#### 4.3.2. Gewinnung von elementarem n.c.a. [ $^{73,75}\text{Se}$ ]Selen aus dem Target

Die Darstellung von elementarem Radioselen erfolgte in zwei, bereits etablierten Schritten und kann sowohl mit  $^{75}\text{Se}$  als auch mit  $^{73}\text{Se}$  ohne Änderungen vorgenommen werden. Demnach wurde das jeweilige Selen nuklid zunächst mittels ther-

mochromatographischer Aufreinigung von anderen vorhandenen Elementen abgetrennt und reduziert, anschließend in Benzol extrahiert<sup>[77,102]</sup>.

### *Thermochromatographie und Reduktion von $[^{73,75}\text{Se}]\text{Selenit}$ <sup>[77,102]</sup>*

Die Abtrennung des Radioselens aus dem  $\text{Cu}_3\text{As}$ -Target erfolgte in einem Röhrenofen mit einem speziellen Quarzrohr, das eine aufgesetzte Kapillare zur Abscheidung der transportierten Stoffe besaß, und mit  $\text{O}_2$  als Spülgas für das zweistufige Thermochromatographieverfahren. Die experimentellen Schritte der Abtrennung sind in Abb. 13 veranschaulicht.



**Abb. 13:** Zweistufiges Thermochromatographieverfahren zur Abtrennung von Radioselen von der  $\text{Cu}_3\text{As}$ -Targetscheibe<sup>[77]</sup>.

(A) Transport von  $[^{74}\text{As}]\text{As}_2\text{O}_3$  bei  $640^\circ\text{C}$  in Zone (a) bei einem  $\text{O}_2$ -Fluss von  $8,5\text{ mL/min}$ .

- (B) Verschiebung von Zone (a) in die heiße Zone des Ofens und Erhöhung der Temperatur auf 700 °C; Transfer von  $[^{74}\text{As}]\text{As}_2\text{O}_3$  aus Zone (a) in Zone (b).
- (C) Verschiebung des Quarzrohrs in ursprüngliche Position.
- (D) Abtrennung von Radioselen in Zone (a) bei 900 – 1200 °C.

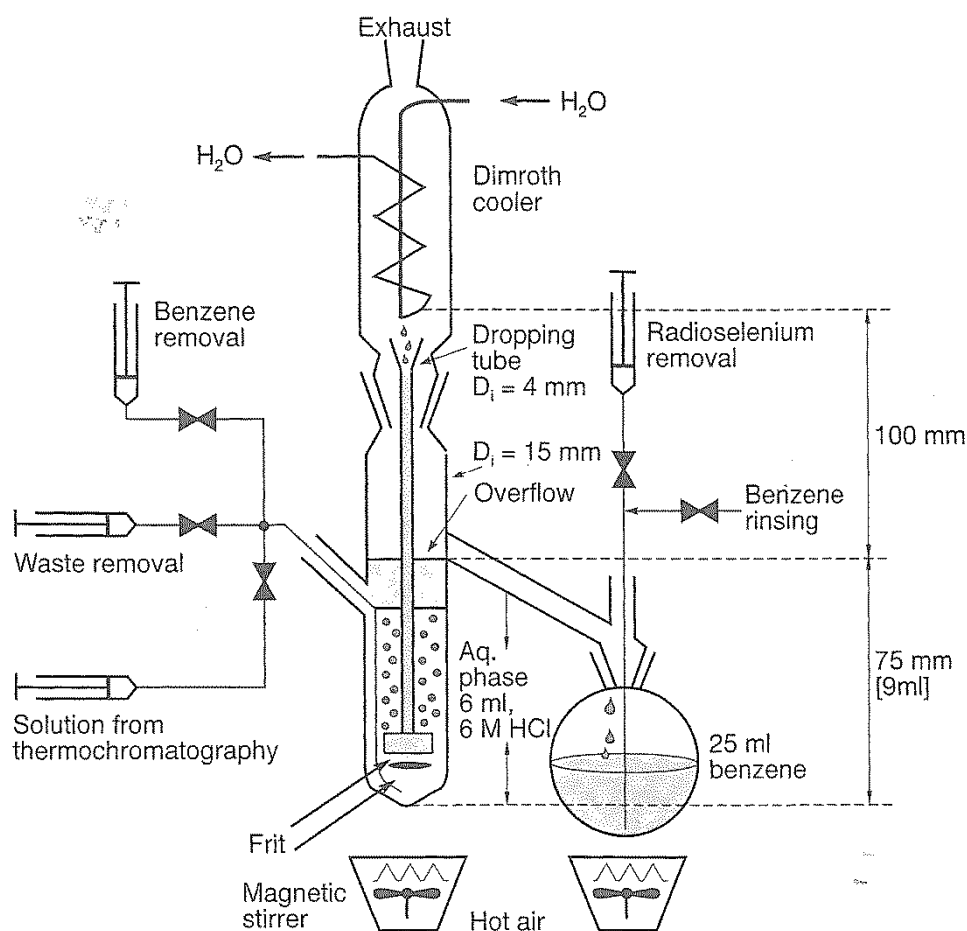
Die bestrahlte Targetscheibe wurde im Quarzrohr platziert und dieses in den Ofen gegeben. Der erste Ausheiz-Schritt der Thermochromatographie wurde bei 640 °C und einem Sauerstoffstrom von 8,5 mL/min für 60 min durchgeführt. Hierbei wurde das  $[^{74}\text{As}]\text{As}_2\text{O}_3$  in Zone (a) in einer Entfernung von etwa 8 cm vom Ofen als weißer Niederschlag abgeschieden. Das Quarzrohr wurde dann so verschoben, dass sich Zone (a) in der heißen Zone des Ofens befindet und die Temperatur wurde auf 700 °C erhöht. Nach 15 min wurde das gesamte  $\text{As}_2\text{O}_3$  in einem Abstand von etwa 11 cm vom Ofen in Zone (b) weitergetragen. Für den zweiten Separationsschritt wurde der Sauerstoffstrom auf 1,5 mL/min reduziert und das Quarzrohr wurde in seine ursprüngliche Position zurückgeschoben. Die Abtrennung des Radioselens wurde mittels eines Temperaturgradienten durchgeführt: 900 °C für 10 min, 1000 °C für 15 min und 1200 °C für 15 min. Der stufenweise Temperaturanstieg war notwendig, um die Bildung von Silikaten zu verhindern, welche zu einer Abnahme der Sublimierbarkeit des Radioselens geführt hätte.

Nach Beendigung der Thermochromatographie und einer Stunde Abkühlung wurde das Quarzrohr aus dem Ofen entnommen und mittels eines Glasschneiders in 3 – 5 cm lange Abschnitte unterteilt, welche anschließend auf dem Gammadetektor hinsichtlich ihres Gehalts an Radioselen und dessen nuklidische Reinheit überprüft wurden. Die reinen Radioselen beinhaltenden Fraktionen wurden mit 6 mL 6 molarer Salzsäure gewaschen, wobei >95 % des Radioselen als  $[^{75}\text{Se}]\text{Selenige Säure}$  in Lösung gebracht werden konnten. Das gelöste Selendioxyd wurde 15 min mit  $\text{SO}_2$  reduziert, und die Lösung anschließend für 30 min auf 95 °C erhitzt wurde, um restliches Schwefeldioxyd zu vertreiben.

#### *Extraktion von elementarem Radioselen*<sup>[77,102]</sup>

Im Anschluss an die oben beschriebene thermochromatographische Abtrennung des Radioselens wurde die erkaltete wässrige Lösung in eine Extraktionsapparatur mit Magnetrührer gegeben, wie sie in Abb. 14 dargestellt ist. Benzol wurde in

einem 50 mL Rundkolben destilliert und kondensierte im Bereich des Dimrothkühlers. Das kondensierte Lösungsmittel tropfte über einen Trichter in ein Glasrohr, welches am unteren Ende in einer Glasfritte endet, perlte dann durch die wässrige HCl-Lösung und sammelte sich wieder im Rundkolben. Unter Rühren wurde das Radioselen so innerhalb 2 h aus der wässrige Lösung in die organische Phase extrahiert. Die Bestimmung der Radioaktivität des Selens pro Milliliter benzolischer Lösung wurde schließlich mittels Gammaskopie ermittelt.



**Abb. 14:** Apparatur zur Extraktion von Radioselen in Benzol<sup>[77]</sup>.

#### 4.3.3. Radiosynthese von c.a. [<sup>73,75</sup>Se]Ebselen

In einem 5 mL Wheaton V-Vial wurden unter Argon-Atmosphäre 20  $\mu\text{mol}$  CuI mit 20  $\mu\text{mol}$  1,10-Phenanthrolin in 0,6 mL wasserfreiem DMF für 20 min bei RT gerührt. Dabei entstand der aktive Kupferkomplex als orange-braune Suspension. Die-

se wurde zu einer in einem 5 mL Spitzkolben vorgelegten Mischung aus 25  $\mu\text{mol}$  Benodanil, 23  $\mu\text{mol}$  Se-Pulver und 36  $\mu\text{mol}$  getrocknetem  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Pulver gegeben. Anschließend wurde die Mischung mit 1 mL trägerarmer benzolischer  $^{75}\text{Se}$ -Lösung versetzt und der Kolben mit einem Dimrothkühler versehen. Die aktive Lösung wurde 4,5 h bei einer Temperatur von 110 °C rühren gelassen und wurde anschließend mit einer Mischung aus 15 mL  $\text{H}_2\text{O}$  und 2 mL 1% Essigsäure gequentscht und für 1 h bei RT stark gerührt. Die Abtrennung der organischen Produkte erfolgte mittels einer im Vorfeld mit MeOH und  $\text{H}_2\text{O}$  konditionierten SepPak C18-Kartusche mit 4 mL MeOH als Eluens.

#### 4.3.4. Radiosynthese von n.c.a. [ $^{73,75}\text{Se}$ ]Ebselen

In einem 5 mL Wheaton V-Vial wurden unter Argon-Atmosphäre 20  $\mu\text{mol}$  CuI mit 20  $\mu\text{mol}$  1,10-Phenanthrolin in 0,6 mL wasserfreiem DMF für 20 min bei RT gerührt. Im Zuge dessen entstand der aktive Kupferkomplex als orange-braune Suspension. Diese wurde zu einer vorgelegten Mischung aus 36  $\mu\text{mol}$  Benodanil, 33  $\mu\text{mol}$  Schwefelpulver und 36  $\mu\text{mol}$  getrocknetem  $\text{K}_2\text{CO}_3$ -Pulver in einen 5 mL Spitzkolben gegeben. Anschließend wurde die Mischung mit 1 mL trägerarmer benzolischer  $^{75}\text{Se}$ -Lösung versetzt, der Kolben mit einem Dimrothkühler versehen und unter Argon gesetzt. Die aktive Lösung wurde 3 h bei einer Temperatur von 110 °C rühren gelassen und nach Quentschen mit einer Mischung aus 15 mL  $\text{H}_2\text{O}$  und 2 mL 1% Essigsäure für 1 h bei RT stark weitergerührt. Die Abtrennung aktiver und inaktiver organischer Produkte erfolgte mittels einer im Vorfeld mit MeOH und  $\text{H}_2\text{O}$  konditionierten SepPak C18-Kartusche und 4 mL MeOH als Eluens.

#### 4.3.5. Radioanalytische Methoden

Die Trennung der aktiven und inaktiven Produkte erfolgte mittels einer semipräparativen Phenomenex Luna Phenyl-Hexyl Reverse-Phase Säule als stationärer

Phase und einem angesäuerten Acetonitril-Wasser-Gemisch als mobile Phase. Die Kapazitätsfaktoren ( $k'$ ) der gemessenen inaktiven Standardverbindungen sind in

Tabelle 7 aufgelistet, wobei die Gleichung zur Berechnung der  $k'$ -Werte durch Gleichung 4.1 gegeben ist. Dabei beschreibt  $t_R$  die Retentionszeit der jeweiligen Verbindung und  $t_0$  die Totzeit des HPLC-Systems.

$$k' = \frac{t_R - t_0}{t_0}. \quad (4.1)$$

**Tabelle 7:**  $k'$ -Werte der inaktiven Standardverbindungen für die chromatographische Identifizierung der Aktivprodukte mittels Radio-HPLC.

Verbindung	$k'$
Ebselen ( <b>16</b> )	3,83 <sup>a)</sup>
2-Phenyl-1,2-benzisothiazol-3(2H)-on ( <b>32</b> )	5,41 <sup>a)</sup>
dimerer Kupferkomplex ( <b>33</b> )	1,75 <sup>b)</sup>

Phenomenex Luna<sup>®</sup> 5  $\mu$ m Phenyl-Hexyl 100 Å: a) isokratisch 40:60:0,01 V/V/V MeCN/H<sub>2</sub>O/TFA; b) isokratisch 65:35:0,01 V/V/V MeCN/H<sub>2</sub>O/TFA.

Für die Analyse der methanolischen Produktlösung wurden Aliquots von je 500  $\mu$ L vor die Säule über ein Rheodyne Injektorventil injiziert. Nach Ablauf der vollständigen Chromatographiesequenz wurde zur Berechnung der radiochemischen Ausbeute in Prozent ein gleich großes Aliquot unter Umgehung der Chromatographiesäule injiziert und schließlich der Quotient aus der Fläche des Produktpeaks im Aktivkanal und dem Referenzpeak im selben Kanal gebildet. Die Identifizierung der trägerarmen Aktivprodukte erfolgte mittels Co-Chromatographie des Aktivpeaks und dem UV-Peak des inaktiven Standards.

#### 4.3.6. *In vitro* Autoradiographie an Rattenhirnschnitten



Im Anschluss an die Radiosynthese erfolgte die Abtrennung des trägerarmen [<sup>75</sup>Se]**16** mittels des in Abschnitt 4.3.5 beschriebenen HPLC-Systems und einem neutralen Acetonitril-Wasser-Gemisch V/V 40:60 als mobile Phase. Die abgetrennte Produktlösung wurde im Vakuum von seinem organischen Lösungsmittelanteil befreit und schließlich mit PBS-Pufferlösung (pH = 7,4) auf ein Gesamtvolumen von 40 mL aufgefüllt. Nach Fraktionierung der Produktlösung auf zwei 20 mL-Fractionen mit je 9 kBq <sup>75</sup>Se-Aktivität wurde eine Fraktion mit kaltem Standard versetzt, so dass diese eine 5 µmolare Lösung ergab. Die zweite Fraktion wurde für die Konkurrenzexperimente trägerarm verwendet.

Die benötigten Rattenhirnschnitte, welche bei -80 °C aufbewahrt wurden, wurden für 15 min bei 36 °C getrocknet und anschließend für 5 min mit der verwendeten PBS-Pufferlösung vorinkubiert. Daraufhin wurden jeweils 4 Schnitte für 1 h mit der trägerarmen bzw. der geträgerten [<sup>75</sup>Se]Ebselen-Lösung inkubiert. Nach Abschluss der Inkubationszeit wurde die Schnitte je zweimal mit PBS-Lösung und einmal mit vollentsalztem Wasser gespült, bevor man sie für 45 min bei 36 °C trocknen ließ. Die Messung der aufgenommenen <sup>75</sup>Se-Aktivität wurde schließlich für 12 bis 22 h mit einem Instant Imager vorgenommen.

## 5. Zusammenfassung

Mit steigender Bedeutung der Positronen-Emissions-Tomographie für die *in vivo* Bildgebung zur Untersuchung physiologischer Prozesse wächst das Interesse an der Entwicklung neuer Nicht-Standard-Positronenstrahler für Markierungen, so z. B. für den Positronenstrahler Selen-73. Bei diesem handelt es sich um ein bisher kaum genutztes Radionuklid zur Herstellung von Radiotracern. Die Auswahl an bisher entwickelten Markierungsmethoden und den zugehörigen Radiotracern ist derzeit sehr limitiert. Dabei bietet sich das Isotop jedoch sowohl für eine authentische Markierung selenhaltiger Verbindungen wie insbesondere auch zur Darstellung radioaktiv markierter schwefelanaloger Moleküle an, zumal es keine Radionuklide des Schwefels für *in vivo* Anwendungen gibt. Zudem lassen sich mit seinen 7,1 h Halbwertszeit länger andauernde Radiosynthesen und nuklearmedizinische Untersuchungen von langsamen physiologischen Prozessen durchführen.

Die Entwicklung entsprechender Markierungssynthesen wird hierbei generell mit dem langlebigen Isotop Selen-75 durchgeführt, da es eine bessere Verfügbarkeit besitzt und aufgrund seiner Halbwertszeit von 120 d mehrere Radiosynthesen aus einer Produktionscharge sowie Experimente fast ohne Zeitbeschränkung ermöglicht. Im Rahmen dieser Arbeit wurde die trägerarme Darstellung der schwefelanalogen Verbindung Sulindac Selenid sowie die authentische Markierung des Pharmakons Ebselen mit  $^{73,75}\text{Se}$  untersucht. Letzteres ist aufgrund seines Ring- und Aromatengebundenen Selenatoms von besonderem Interesse für neu zu entwickelnde Verfahren. Nachdem n.c.a. Radioselen in der Vergangenheit ausschließlich in Form offenkettiger Selenoether in Moleküle eingeführt wurde, ließ sich anhand von Ebselen prüfen, ob die trägerarme Darstellung komplexer Ringstrukturen mit dem Positronenstrahler realisierbar ist.

Zur Verhinderung beträchtlicher Verluste von radioaktivem Material im Verlauf der Targetaufbereitung nach der Nuklidproduktion am Zyklotron, gelang es, bei der thermochromatographischen Abtrennung sowie der Extraktion des trägerarmen Radioselens in Benzol einige der Parameter wie Sauerstoffstrom, Ofentemperatur und Extraktionszeit gegenüber der beschriebenen Methode zu optimieren.

Für die Darstellung des bisher nicht beschriebenen Sulindac Selenids wurden zwei unterschiedliche Synthesemethoden untersucht. Zunächst wurde versucht, den Selenoether über eine nukleophile Substitution von Methylselenocyanat an einer modifizierten Grignard-Verbindung in ein geschütztes Vorläufermolekül mit anschließender Entschützung der Säuregruppe einzuführen. Nachdem es mit unterschiedlichen Vorläufern zu keiner Umsetzung mit Methylselenocyanat kam, wurde diese Methode jedoch nicht weiter verfolgt. Alternativ wurde Sulindac Selenid über eine mehrstufige Aufbausynthese analog zur beschriebenen Darstellung des Schwefelanalogs synthetisiert. Jedoch führte diese Methode aufgrund der Instabilität benötigter Se-Zwischenstufen ebenfalls nicht zu der gewünschten Zielverbindung. Somit stand keine inaktive Standardverbindung für die chromatographische Identifizierung eines möglichen Radioprodukts zur Verfügung, weshalb eine Radiosynthese von Sulindac Selenid trotz der erfolgreichen Vorläufersynthese nicht durchgeführt werden konnte.

Ebselen konnte mittels einer sequentiellen Eintopfsynthese nach Literaturangaben mit moderaten 46 % synthetisiert werden. Eine Anpassung der Reaktionsparameter der makroskopischen Darstellung auf eine Radiosynthese mit trägerarmem Selen-75 ergab hingegen kein Produkt. Erst unter Verwendung einer Kupfer-katalysierten Eintopfsynthese ließ sich [ $^{75}\text{Se}$ ]Ebselen zunächst in geträgerter Form mit maximal 73 % radiochemischer Ausbeute synthetisieren. Für die Darstellung eines trägerarmen Produkts wurde Schwefel statt Selen als nichtisotoper Träger bei der Synthese verwendet. Dies führte erstmalig zu einer trägerarmen Darstellung von [ $^{75}\text{Se}$ ]Ebselen. Die Optimierung der Reaktionsparameter Zeit und Temperatur ergab das trägerarme Produkt mit guten radiochemischen Ausbeuten von bis zu 61 %. Die Gesamtsynthesezeit ließ sich auf 4 h reduzieren, so dass die Reaktion auf Radiosynthesen mit Selen-73 übertragbar wurde.

Das trägerarme Produkt konnte durch die Wahl geeigneter HPLC-Bedingungen von seinem ko-produzierten Schwefelanalog mit höchster Reinheit abgetrennt werden. Die Charakterisierung aller radioaktiv markierten Produkte sowie die Bestimmung der radiochemischen Ausbeuten erfolgten ebenfalls über HPL-Chromatographie, deren Bedingungen im Vorfeld der Radiosynthesen unter Verwendung der inaktiven Standards entwickelt wurde. Erste Studien zum Anreicherungsverhalten mit n.c.a. [ $^{75}\text{Se}$ ]Ebselen an Rattenhirnschnitten ergaben eine bevorzugte Anlagerung der

Verbindung im Kleinhirn. Hingegen den Erwartungen war diese mit dem geträgerten Produkt signifikant höher als unter trägerarmen Bedingungen.

Die optimierten Reaktionsbedingungen wurden schließlich auf Radiosynthesen mit dem Positronenstrahler Selen-73 übertragen. Trotz der identischen Durchführung der Markierungen lagen die erzielten radiochemischen Ausbeuten mit dem Positronenstrahler nur bei maximal 32 % und somit signifikant unterhalb derer mit Selen-75. Detaillierte Untersuchungen hierzu ergaben, dass die geringen radiochemischen Ausbeuten mit Selen-73 vermutlich auf chemische Veränderungen in der benzolischen  $^{73}\text{Se}$ -Lösung nach der Targetaufbereitung zurückzuführen ist. Trägerarmes  $^{73}\text{Se}$  steht nun als potentieller Radiotracer für präklinische Untersuchungen im Hinblick auf eine spätere Nutzung in der PET zur Verfügung.

## 6. Literatur

- [1] M. Haissinsky, D. G. Tuck, Nuclear chemistry and its applications, Addison-Wesley, Reading, **1964**.
- [2] G. v. Hevesy, F. Paneth, *Zeit. Anorgan. Chem.*, **1913**, 82, 323 – 328.
- [3] G. v. Hevesy, *Biochem. J.*, **1923**, 17, 439 – 445.
- [4] K. Henning, P. Woller, Nuklearmedizin, Steinkopf, Darmstadt, **1974**.
- [5] G. Stöcklin, S. M. Qaim, F. Rösch, *Radiochimica Acta*, **1995**, 70/71, 249 – 272.
- [6] H. N. Wagner Jr (Ed.), Nuklear Medicine, HP Publishing, New York, **1975**.
- [7] S. M. Qaim, *Radiochimica Acta*, **2001**, 89, 223 – 232.
- [8] S. J. Adelstein, A. I. Kassis, *Int. J. Rad. Appl. Instrum. Part B.*, **1987**, 14, 165 – 169.
- [9] H. Götte, G. Kloss, *Angew. Chem.*, 1973, 85, 793 – 802.
- [10] H. Herzog, *Radiochimica Acta*, **2001**, 89, 203 – 214.
- [11] P. V. Harper, R. Beck, D. Charleston, K. A. Lathrop, *Nucleonics*, **1964**, 22, 50 – 54.
- [12] M. E. Phelps, J. C. Mazziotta, H. R. Schelbert (eds.), Positron Emission Tomography and Autoradiography – Principles and Applications for the Brain and Heart, Raven Press, New York, **1986**.
- [13] Sonderdruck Nuklearmedizin zum 1<sup>st</sup> Biograph World Summit PET-Anwender Treffen in München, Schattauer, Stuttgart, **2011**.
- [14] K. Wienhard, R. Wagner, W.-D. Heiss, PET – Grundlagen und Anwendungen der Positronen-Emissions-Tomographie, Springer, Berlin Heidelberg, 1989.
- [15] H. H. Coenen, *Der Nuklearmediziner*, **1994**, 17, 203 – 214.
- [16] P. W. Miller, N. J. Long, R. Vilar, A. D. Gee, *Angew. Chem.*, **2008**, 120, 9136 – 9172.
- [17] H. H. Coenen, Fluorine-18 Labelling Methods, in: *PET Chemistry, The Driving Force in Molecular Imaging*, P. A. Schubiger, L. Lehmann, M. Friebe (Eds.), Springer **2007**, 16 – 50.

- [18] K. Hamacher, H. H. Coenen, G. Stöcklin, *J. Nucl. Med.*, **1986**, 27, 235 – 238.
- [19] S. Yu, *Biomed. Imaging Interv. J.*, **2006**, 2, e57 – e67.
- [20] M. Pagani, S. Stone-Elander, S. A. Larsson, *Eur. J. Nucl. Med.*, **1997**, 24, 1301 – 1327.
- [21] W. A. P. Breeman, A. M. Verbruggen, *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, **2007**, 34, 978 – 981.
- [22] F. F. Knapp Jr., S. Mirzadeh, *Eur. J. Nucl. Med.*, **1994**, 20, 1151 – 1165.
- [23] W. Mohnike, G. Hör, PET/CT-Atlas - Ein interdisziplinärer Leitfaden der onkologischen PET/CT-Diagnostik, Springer, Berlin, **2006**.
- [24] W. Vaalburg, H. H. Coenen, C. Crouzel, P. E. Elsinga, B. Långström, C. Lemaire, G. J. Meyer, *Int. J. Radiat. Appl. Instrum. Part B, Nucl. Med. Biol.*, **1992**, 19, 227 – 237.
- [25] E. S. Garnett, G. Firnau, C. Nahmias, *Nature*, **1983**, 305, 137 – 138.
- [26] E. Ehrin, L. Gawell, T. Högberg, T. de Paulis, P. Ström, *J. Label. Cpd. Radiopharm.*, **1987**, 24, 931 – 940.
- [27] M. Maziere, P. Hantraye, C. Prenant, J. Sastre, D. Comar, *Int. J. Appl. Radiat. Isot.*, **1984**, 35, 973 – 976.
- [28] G. K. Schulthess (Ed.), Molecular Anatomic Imaging, PET-CT and SPECT-CT integrated modeling 2<sup>nd</sup> edition, Lippincott Raven, **2007**.
- [29] K. H. Lieser, Einführung in die Kernchemie 3. Aufl., Verlag Chemie, Weinheim, **1991**.
- [30] J. E. Oldfield, Selenium World Atlas, Grimbergen, **1999**.
- [31] N. N. Greenwood, A. Earnshaw, Chemie der Elemente 2. Edition, Elsevier, Oxford, **1998**.
- [32] R. A. Zingaro, W. C. Cooper (Editor), Selenium, Van Nostrand Reinhold, New York, 1974.
- [33] A. F. Hollemann, E. Wiberg, Lehrbuch der Anorganischen Chemie 101. Auflage, Walter de Gruyter, Berlin, **1995**.
- [34] E. Riedel, C. Janiak, Anorganische Chemie 7. Auflage, Walter de Gruyter, **2009**.

- [35] B. A. Bopp, R. C. Sonders, J. W. Kesterson, *Drug Metabol. Rev.*, **1982**, *13*, 271 – 318.
- [36] D. L. Klayman, W. H. H. Gunther, *Organic Selenium Compounds: Their Chemistry and Biology* (D. L. Klayman, W. H. H. Gunther Ed.), John Wiley and Sons, New York, **1973**.
- [37] A. Krief, L. Hevesi, *Organoselenium Chemistry Vol. 1*, Springer Verlag, Berlin, **1988**.
- [38] A. J. Bard, *Encyclopedia of Electrochemistry of the Elements 4.*, Marcel Dekker, New York, **1975**..
- [39] A. Fregda, *Organic Selenium Chemistry, Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **1972**, *192*, 1 – 9.
- [40] T.C Stadtman, *Selenium Biochemistry, Science*, **1974**, *183*, 915 – 922.
- [41] H. L. Riley, J. F. Morley, N. A. C. Friend, *J. Chem. Soc. (Resumed)*, **1932**, 1875 – 1883.
- [42] G. R. Waitkins, C. W. Clark, *Chemical Reviews*, **1945**, *36*, 235-289
- [43] D. N. Jones, D. Mundy, R. D. Whitehouse, *J. Chem. Soc. D: Chem. Com.*, **1970**, 86 – 87.
- [44] H. J. Reich, I. L. Reich, J. M. Renga, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 5813 – 5815.
- [45] K. B. Sharpless, R. F. Lauer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 2697 – 2699.
- [46] D. Liotta, R. Monham, *Science*, **1986**, *231*, 356 – 361.
- [47] C. Reilly, *Selenium in Food and Health*, 2. Edition, Springer, New York, **2006**.
- [48] A. Krief, T. van Wemmel, M. Redon, W. Dumont, C. Delmotte, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, *38*, 2245 – 2247.
- [49] D. L. Klayman, T. S. Griffin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 197 – 199.
- [50] M. Lipp, F. Dallacker, *Monatsh. Chem.*, **1959**, *90*, 41 – 48.
- [51] D. J. Gulliver, E. G. Hope, W. Levason, S. G. Murray, D. M. Potter, G. L. Marshall, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. II*, **1984**, *90*, 429 – 434.
- [52] K. R. Prabhu, S. Chandrasekaran, *Chem Commun.*, **1997**, 1021 – 1022.

- [53] L. F. James, H. F. Mayland, M. R. Miller, K. E. Panter, Selenium Poisoning in Livestock in *Selenium in agriculture and the environment*, L. W. Jacobs (Ed.), Madison, WI: American Society of Agronomy, **1989**, 123 – 131.
- [54] K. W. Franke, *J. Nutr.*, **1934**, 8, 597 – 608.
- [55] K. W. Franke, V. R. Potter, *J. Nutr.*, **1935**, 10, 213 – 221.
- [56] S. R. Stapleton, *Cell. Mol. Life Sci.*, **2000**, 57, 1823 – 1824.
- [57] K. Schwarz, C. M. Foltz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 3292 – 3293.
- [58] L. Flohé, W. Straßburger, W. A. Günzler, *Chemie in unserer Zeit*, **1987**, 21, 44 – 49.
- [59] G. L. Dilworth, R. S. Bandurski, *Biochem. J.*, **1977**, 163, 521 – 529.
- [60] K. Forchhammer, A. Böck, *Nachr. Chem. Tech. Lab.*, **1991**, 39, 966 – 971.
- [61] O. Epp, R. Ladenstein, A. Wendel, *Eur. J. Biochem.*, **1983**, 133, 51 – 69.
- [62] J. T. Rotruck, A. L. Pope, H. E. Ganther, A. B. Swanson, D. G. Hafeman, W. G. Hoekstra, *Science*, **1973**, 179, 588 – 590.
- [63] G. N. Schrauzer, *Cell. Mol. Life Sci.*, **2000**, 57, 1864– 1873.
- [64] L. Jornot, A. F. Junod, *Biochem. J.*, **1995**, 306, 581 – 587.
- [65] D. Behne, W. Wolters, *J. Nutr.*, **1983**, 113, 456 – 461.
- [66] J. R. Athur, *Cell. Mol. Life Sci.*, **2000**, 57, 1825 – 1835.
- [67] D. Behne, S. Scheid, A. Kyriakopoulos, H. Hilmert, *Biochim. Biophys. Acta*, **1990**, 1033, 219 – 225.
- [68] M. Persson-Moschos, *Cell. Mol. Life Sci.*, **2000**, 57, 1836 – 1845.
- [69] P. D. Whanger, *Cell. Mol. Life Sci.*, **2000**, 57, 1846 – 1852.
- [70] J. Köhrle, *Cell. Mol. Life Sci.*, **2000**, 57, 1853 – 1863.
- [71] A. Mushtaq, S. M. Qaim, G. Stöcklin, *Appl. Radiat. Isot.*, **1988**, 39, 1085 – 1091.
- [72] M. Blau, R. F. Manske, *J. Nucl. Med.*, **1961**, 2, 102 – 105.
- [73] M. V. Merrick, M. A. Eastwood, J. R. Anderson, H. M. Ross, *J. Nucl. Med.*, **1982**, 23, 126 – 130.



- [74] F. F. Knapp, T. A. Butler, L. A. Ferren, A. P. Callahan, C. E. Guyer, J. L. Coddey, *J. Med. Chem.*, **1983**, 26, 1538 – 1541.
- [75] K. A. Lathrop, R. E. Johnston, M. Blau, E. O. Rothschild, *J. Nucl. Med.*, **1972**, 13 (Suppl. 6), 7 – 30.
- [76] A. Plenevaux, M. Guillaume, C. Brihaye, C. Lemaire, R. Cantineau, *Appl. Radiat. Isot.*, **1990**, 41, 829 – 838.
- [77] G. Blessing, N. Lavi, K. Hashimoto, S. M. Qaim, *Radiochim. Acta*, **1994**, 65, 93 – 98.
- [78] R. M. Lambrecht, E. Norton, A. P. Wolf, S. Treves, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **1977**, 13, 245 – 246.
- [79] G. Blessing, R. Weinreich, S. M. Qaim, G. Stöcklin, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **1982**, 33, 333 – 339.
- [80] A. Mushtaq, S. M. Qaim, *Radiochim. Acta*, **1990**, 50, 27 – 31.
- [81] T. Hara, R. S. Tilbury, B. R. Freed, H. Q. Woodward, J. S. Laughlin, *Int. J. Appl. Radiat. Isotopes*, **1973**, 24, 377 – 384.
- [82] M. Faßbender, D. de Villiers, M. Nortier, N. van der Walt, *Appl. Radiat. Isotopes*, 2001, 54, 905 – 913.
- [83] T. Blum, J. Ermert, H. H. Coenen, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **2001**, 44, 587 – 601.
- [84] J. Ermert, T. Blum, K. Hamacher, H. H. Coenen, *Radiochim. Acta*, **2001**, 89, 863 – 866.
- [85] H. Kung, M. Blau, *J. Med. Chem.*, **1980**, 23, 1127 – 1130.
- [86] H. Kung, M. Blau, *J. Nucl. Med.*, **1980**, 21, 147 – 152.
- [87] G. P. Basmadjian, K. R. Hetzel, R. D. Ice, *Int. J. Appl. Radiat. Isotop.*, **1975**, 26, 695 – 697.
- [88] H. Schicha, *Nuklearmedizin CompactLehrbuch* 2. Aufl., Schattauer, Stuttgart, **1993**.
- [89] K. P. McConnell, H. G. Mautner, G. W. Leddicotte, *Biochim. Biophys. Acta*, **1962**, 59, 217 – 218.

- [90] R. P. Spencer, K. R. Brody, W. H. H. Gunther, H. G. Mautner, *J. Chromatog.*, **1966**, 21, 342 – 343.
- [91] T. Sadeh, M. A. Davis, R. W. Giese, *J. Pharmaceut. Sci.*, **1976**, 65, 623 – 625.
- [92] M. Blau, *Biochim. Biophys. Acta*, **1961**, 49, 389 – 390.
- [93] T. Frejd, M. A. Davis, S. Gronowitz, T. Sadeh, *J. Heterocyclic Chem.*, **1980**, 17, 759 – 761.
- [94] A. Plenevaux, R. Cantineau, M. Guillaume, L. Christiaens, G. Tihange, *Appl. Radiat. Isotop.*, **1987**, 38, 59 – 61.
- [95] A. L. M. Riley, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **1979**, 16, 28 – 29.
- [96] G. S. Boyd, M. V. Monks, I. L. Thomas, *J. Nucl. Med.*, **1981**, 22, 720 – 725.
- [97] S. A. Sadek, G. P. Basmadjian, A. Patel, *J. Appl. Radiat. Isotop.*, **1987**, 38, 391 – 397.
- [98] L. Lemberger, R. E. Crabtree, *Science*, **1979**, 205, 1151 – 1153.
- [99] G. P. Basmadjian, S. A. Sadek, E. A. Mikhail, A. Parikh, A. Weaver, S. L. Mills, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **1989**, 27, 869 – 883.
- [100] J. Schmaljohann, Polymergestützte Synthese von unsymmetrischen n.c.a. [<sup>73,75</sup>Se]Selenoethern zur Markierung von Aminosäuren, Berichte des Forschungszentrums Jülich (Jül-3108), ISSN 0944-2952, Jülich, **1995**.
- [101] T. Blum, J. Ermert, W. Wutz, D. Bier, H. H. Coenen, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **2004**, 47, 415 – 427.
- [102] T. Blum, J. Ermert, H. H. Coenen, *J. Appl. Radiat. Isotop.*, **2002**, 57, 51 – 56.
- [103] A. Deussen, M. Heinrich, K. Hamacher, M. Borst, H. Herzog, H. H. Coenen, G. Stöcklin, L. E. Feindegen, J. Schrader, *J. Nucl. Med.*, **1992**, 33, 2138 – 2144.
- [104] T. Blum, J. Ermert, H. H. Coenen, *J. Nucl. Med. Biolog.*, **2003**, 30, 361 – 367.
- [105] H. Sies, *Angew. Chem.*, **1986**, 98, 1061 – 1075.
- [106] P. H. Evans, J. Klinowski, E. Yano, *Med. Hypoth.*, **1991**, 34, 209 – 219.
- [107] M. J. Parnham, H. Sies, *Expert Opin. Investig.*, **2000**, 9, 607 – 619.
- [108] M. J. Parnham, S. Leyck, N. Dereu, J. Winkelmann, E. Graf, *Adv. Inflam. Res.*, **1985**, 10, 397 – 400.

- [109] T. Schewe, *Gen. Pharmacol.*, **1995**, *26*, 1153 – 1169.
- [110] R. Lesser, R. Weiss, *Chem. Ber.*, **1927**, *57*, 1077 – 1082.
- [111] J. Mlochowski, K. Kloc, L. Syper, A. D. Inglot, E. Piasecki, *Liebigs Ann. Chem.*, **1993**, *1993*, 1239 – 1244.
- [112] L. Engman, *J. Org. Chem.*, **1989**, *54*, 2964 – 2966.
- [113] S. J. Balkrishna, B. S. Bhakuni, D. Chopra, S. Kumar, *Organic Letters*, **2010**, *12*, 5394 – 5397.
- [114] R. Cantineau, G. Tihange, A. Plenevaux, L. Christiaens, M. Guillaume, A. Welter, N. Dereu, *J. Labelled Compd. Radiopharm.*, **1985**, *23*, 59 – 65.
- [115] M. S. Wolfe, *Neurotherapeutics*, **2008**, *5*, 391 – 398.
- [116] S. Weggen, J. L. Ericsen, P. Das, S. A. Sagi, R. Wang, C. U. Pietrzik, K. A. Findlay, T. E. Smith, M. P. Murphy, T. Buttler, D. E. Kang, N. Marquez-Sterling, T. E. Golde, E. H. Koo, *Nature*, **2001**, *414*, 212 – 216.
- [117] R. F. Shuman, S. H. Pines, W. E. Shearin, R. F. Czaja, N. L. Abramson, R. Tull, *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 1914 – 1919.
- [118] [http://www.bmi.bund.de/SharedDocs/Downloads/DE/Themen/Politik\\_Gesellschaft/DemographEntwicklung/demografiebericht\\_kurz.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.bmi.bund.de/SharedDocs/Downloads/DE/Themen/Politik_Gesellschaft/DemographEntwicklung/demografiebericht_kurz.pdf?__blob=publicationFile), 10.10.2012, 13:48 Uhr.
- [119] D. Praticò, N. Delanty, *Am. J. Med.*, **2000**, *109*, 577 – 585.
- [120] S. H. Pines, A. W. Douglas, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 8119 – 8124.
- [121] A. Krasovskiy, B. F. Straub, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 159 – 162.
- [122] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, *Green's Protective Groups in organic Synthesis* 4<sup>th</sup> Ed., Wiley, New York, **2007**.
- [123] B. P. Brandgar, S. S. Pandit, *Tetrahed. Let.*, **2003**, *44*, 2331 – 2333.
- [124] T. Blum, Development of no-carrier-added radioselenation methods for the preparation of radiopharmaceuticals, Berichte des Forschungszentrums Jülich (Jül-4044), ISSN 0944-2952, Jülich, **2003**.
- [125] K. Hirabayashi, Y. Nara, Y. Yamashita, K. Kiota, N. Kamigata, T. Shimizu, *J. Sulf. Chem.*, **2009**, *30*, 346 – 350.

- 
- [126] J. Gossleck, *Chem. Ber.*, **1958**, *91*, 2345 – 2349.
- [127] G. C. Pappalardo, K. J. Irgolic, R. A. Grigsby, *J. Organomet. Chem.*, **1977**, *133*, 311 – 319.
- [128] A. Krief, M. Trabelsi, W. Dumont, *Synthesis*, **1992**, *24*, 933 – 935.
- [129] D. Singh, A. M. Deobald, L. R. S. Camargo, G. Tabarelli, O. E. D. Rodrigues, A. L. Braga, *Organ. Lett.*, **2010**, *12*, 3288 – 3291.
- [130] Autorenkollektiv, *Organikum* 21. Auflage, Wiley-VCH, Weinheim, **2001**.
- [131] L. Engman, J. S. E. Hellberg, *J. Organomet. Chem.*, **1985**, *296*, 357 – 366.
- [132] B. S. Bhakuni, S. J. Balkrishna, A. Kumar, S. Kumar, *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 1354 – 1357.
- [133] A. Müller, E. Cadenas, P. Graf, H. Sies, *Biochem. Pharma.*, **1984**, *33*, 3235 – 3235.

Jül-4374  
März 2014  
ISSN 0944-2952